

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARINA UYGULANAN
FOTOTERAPİDEN ÖNCE VE SONRA HİSTOPATOLOJİK
DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Turan EKİNCİ

Tez danışmanı: Muzaffer YILDIRIM

Şubat 2013

TEŐEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıbbi Patoloji uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım klinik Őefimiz Fatma Hüsniye DİLEK'e, tezimin son halini almasında yardımcı olan Muzaffer YILDIRIMA'a, istatistiksel hesaplamalarda bana yardımcı olan biyoistatistik uzmanı Ünal ERKORKMAZ'a, kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz personeline teşekkürlerimi sunarım.
Saygılarımla

Dr. Turan EKİNCİ

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	I
Tablolar	II
Resimler	III
1. Giriş.....	1
2. Genel bilgiler.....	2
2.1.Derinin histolojisi.....	3
2.2. Derinin immün sistemi.....	8
3. Mikozis Fungoides.....	11
4. Tedavi.....	22
5. Prognoz.....	25
6. Gereç ve Yöntem.....	25
7. Bulgular.....	29
8.Tartışma	33
9. Sonuç	43
12. Özet	47
13. Kaynak.....	48

KISALTMALAR DİZİNİ

ANA:	Antinükleer antikor
BCNU:	Bis-kloroetil-nitrözüre
CLA:	Kütanöz lenfosit ilişkili antijen
CMV:	Sitomegalovirüs
dbUVB:	Dar bant Ultraviyole B
DNA:	Deoksiribonükleik asit
EBV:	Epstein-Barr virüsü
EKF:	Ekstrakorporal fotokemoterapi (fotoferez)
EORTC:	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Enstitüsü
GMCSF:	Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
HHV:	İnsan herpes virüs
HIV:	İnsan immün yetmezlik virüsü
HSV:	Herpes simpleks virüs
HTLV:	İnsan T lenfotropik virus
PZR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
IFN:	İnterferon
ISCL:	Uluslararası Kutane Lenfoma Topluluğu
KTHL:	Kütanöz T hücreli lenfoma
LFA-1:	Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen 1

TABLÖLAR

Tablo 1. WHO-EORTC 2005 sınıflaması.....	13
Tablo 2. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında histomorfolojik bulgular	30
Tablo 3. Tedavi sonrasında klinik yanıt olanlarla olmayan hastalardaki histomorfolojik değişiklikler	33

RESİMLER

Resim 1. Tedavi öncesi pautrier mikroabseleri, pagetoid yayılım, dermal inflamasyon.....	27
Resim 2. Tedavi sonrası pautrier mikroabselerinde ve dermal inflamasyonda azalma.....	27
Resim 3. Tedavi öncesi parakeratozis ve halo hücreler.....	27
Resim 4. Tedavi sonrası parakeratozis ve halo hücre yokluğu.....	27
Resim 5. Tedavi öncesi normal stratum korneum ve dermal fibrozis yokluğu.....	28
Resim 6. Tedavi sonrası hiperkeratozis ve dermal fibrozis gelişimi.....	28

1. GİRİŞ

Deri, vücudun en büyük organlarından biri olması nedeniyle vücut ağırlığının yaklaşık %16'sını oluşturan tek bir organdır (1). Deri ektodermal kökenli bir epitel tabakası olan epidermis ile mezodermal kökenli bir bağ dokusu tabakası olan dermisten meydana gelir. Dermisin altında hipodermis ya da subkutan doku adı verilen gevşek bağ dokusu uzanır (2).

Epidermis, dıştan içe doğru; stratum korneum, stratum granülozum (granüler tabaka), stratum spinosum (malpighi tabakası), stratum bazale (bazal tabaka) tabakalarını içerir. Dermis, yüzeyde papiller dermis, daha derinde retiküler dermis olarak adlandırılır. Esas komponenti ise kollajendir. Yüzeysel ve derin damar pleksusları, sinir ve deri ekleri içerir. Deri ekleri; kıl follikülleri, sebace bezler, ektrin bezler ve apokrin bezlerdir. Dermis, iltihabi reaksiyonların gerçekleştiği bölgedir. Normalde az sayıda fibroblast, makrofajlar, mast hücreleri, lenfositler ve dermal dendrositler mevcuttur. İltihabi hücreler, sıklıkla perivasküler, periadneksiyel alanlar ve papiller dermiste birikir (3,4,5).

Mikozis Fungoides, WHO-EORTC 2005 primer deri lenfomaları sınıflamasında NK ve T hücreli lenfomalar arasında yer almaktadır. Etiyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte CD4+ hücrelerin monoklonal çoğalması ile karakterizedir. Mikozis fungoides, lenfositlerin papiller dermiste değişik yoğunlukta infiltrasyonu ve bu hücrelerin epidermise ilerlemesi (epidermotropizm) ile karakterizedir. Farklı klinik evrelerde histolojik tablo değişiklik gösterir. Klasik MF lezyonunda histopatolojik olarak beklenen bulgular; lenfositlerin süperfisiyel dermiste band tarzı infiltrasyonu, küçük-orta çaplı, çentikli (serebriform) atipik lenfositlerin epidermise ilerlemesi, atipik hücrelerin intraepidermal kümelenmesi (Pautrier mikroabsesi) dir (6).

MF tedavisinde topikal tedavi, fototerapi, radyoterapi ve sistemik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Fototerapi, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile ilgili olan T hücreleri ve Langerhans hücreleri üzerine olan baskılayıcı etkileri nedeniyle immünsüpresif etkileri ve antienflamatuar etkileri tanımlanmış bir tedavi yöntemidir

(7,8). Fototerapi, erken evre mikozis fungoides hastaları için standart tedavi haline gelmiştir (9). PUVA ile evre IA-IIA hastalarda tam remisyon %80-90 oranında olduğu bildirilmiştir (10).

MF hastalarında, fototerapi sonrasında stratum korneumda parakeratoz tabakasında azalma, epidermiste atrofi, epidermotropizm gösteren lenfositlerde azalma ve dermiste iltihabi reaksiyonda azalma görülen histopatolojik değişiklikler arasındadır (11).

Biz bu çalışmada, 2010-2012 yılları arasında retrospektif olarak 22 adet MF hastasındalarından fototerapi öncesi ve sonrasında alınan biyopsilerindeki histopatolojik değişiklikleri ve bu değişikliklerin alınan klinik yanıt ile ilişkisini değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

Deri vücudun dış yüzeyini kaplayan ve vücudu çevrenin zararlı etkilerinden koruyan bir organdır. Deri, vücudun en büyük organlarından biri olması nedeniyle vücut ağırlığının yaklaşık %16'sını oluşturan tek bir organdır. Toplam yüzeyi 1.2-2 metrekaredir ve yüzey alanı cinsiyete ve yaşa göre değişiklik gösterir (1).

Deri ektodermal kökenli bir epitel tabakası olan epidermis ile mezodermal kökenli bir bağ dokusu tabakası olan dermisten meydana gelir. Dermisin altında hipodermis ya da subkütan doku adı verilen gevşek bağ dokusu uzanır. Deri, dudaklar, burun girişi, göz kapakları, anüs, vulva ve prepisyumda müköz membranlarla devam eder (2). Deri pek çok işlevi olan bir organdır. Bunlar:

1- Koruma: Organizmayı fiziksel, biyolojik ve kimyasal harabiyetlere karşı epidermis hücrelerinin yaptığı fibröz bir protein olan keratinle korur. Yine epidermisteki melanositlerin sentezlediği melanin pigmenti organizmayı ultraviyole ışınların zararlı etkilerine karşı korumaktadır.

2- Reseptör: Ağrı, ısı, basınç ve dokunma gibi genel duyular için deri reseptör işlevi görür.

3- Vücut ısısının düzenlenmesi: Dermisteki bezler ve damarlarla, hipodermisteki yağ hücreleri vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynarlar.

4- Ter bezleri yoluyla bazı maddelerin (K^+ , Na^+ , Cl iyonlarının) atılmasında rol oynar.

5- En önemli işlevlerinden biri de su kaybını önlemesidir.

6- Absorpsiyon: Bazı yağda eriyen maddeler deri yoluyla absorbe edilirler. Böylece bazı ilaçlar tedavi amacıyla deri yoluyla verilir.

7- Vitamin D'nin sentezlenmesi: D vitamini, öncül maddelerinden deride sentezlenir (2).

2.1.DERİNİN HİSTOLOJİSİ

EPİDERMİS

Epidermis keratinizasyon gösteren çok katlı yassı epitelden oluşan en dış tabakadır. Bu tabakayı oluşturan esas hücre tipini keratinositler oluşturur ve bu hücreler içten dışa doğru yapısal değişiklikler gösterirler. Bu süreçte keratinizasyon denir. Bu hücrelerin dışında epidermiste nöral krestten köken alan ve melanin pigmentini yapan melanositler, ayrıca Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri de bulunur (1, 2). Epidermis enine kesitlerde 5 tabakalı olarak izlenir. Bunlar bazalden yüzeye doğru şöyle sıralanır:

- 1- Stratum Bazale
- 2- Stratum Spinozum
- 3- Stratum Granulozum
- 4- Stratum Lusidum
- 5- Stratum Korneum

1- Stratum Bazale: Epidermisin dermise komşu olan en alt katıdır. Dermal epidermal birleşme yerinde bazal membran üzerine oturmuş kübik ya da alçak prizmatik hücrelerden oluşan tek sıralı hücre tabakasından meydana gelir ve dermisi epidermisten ayırır (1).

2- Stratum Spinozum: Bu tabaka merkezi çekirdekli ve sitoplazmik uzantıları filaman demetleri ile dolu kübik ve poligonal hücrelerden meydana gelmiştir (1). Bu

tabakayı oluşturan keratinositler hafif bazofili gösterirler ve bazal tabakadaki öncülleri ile aynı organelleri içerirler. Stratum bazaledeki keratinositlerden farklı olarak uzun sitoplazmik uzantıları vardır. (1, 2).

3- Stratum Granulosum: Bu tabaka üç-beş sıra halinde, stratum spinosumdaki hücrelerden daha yassı hücreden oluşur. Bu tabakadaki keratinositlerin sitoplazmasında membran kaplı granüllerin yanısıra farklı bazofilik, büyük, düzensiz ve kaba granüller bulunur. Bunlara keratohiyalin granülleri ismi verilir. (1, 2).

4- Stratum lusidum: El ayası ve ayak tabanı gibi kalın deride, stratum korneum ile stratum granulosum arasında bulunan, 4-6 sıra yassı eozinofilik hücreden oluşan ince bir tabakadır. Bu tabakadaki keratinositlerin organelleri ve çekirdekleri yoktur. Sitoplazmadaki yoğun keratin filamanları derinin yüzeyine paraleldir (1).

5- Stratum korneum: Bu tabaka çok sayıda yassı ve keratinize hücreden oluşur. Bu hücreler çekirdeklerini ve organellerini kaybetmiştir. Hücrelerin içi amorf bir matrikse gömülü keratin filamanları ile doludur. Stratum korneumun üst tabakalarına doğru desmozomlar yapısal olarak değişirler ve kaybolurlar. Üst tabakaların hücreleri kolayca ayrılarak dökülür (1, 2).

Langerhans hücreleri

Langerhans hücreleri epidermisteki hücrelerin %3-5'ini oluşturur. Kemik iliği kökenli olan bu hücreler, fötusun 12. haftasından itibaren stratum spinosum hücreleri arasında görülürler. (1, 12).

Langerhans hücreleri hücreSEL immün yanıtta rol alırlar. Antijen sunucu hücreler olarak da bilinirler (1, 2). Langerhans hücreleri antijen sunucu hücre olarak sınıf I, sınıf II MHC molekülleri ve yüksek seviyede CD1 molekülü ekspresyon etmektedir. CD1a bu hücreleri immunohistokimyasal olarak tanımlar. (1, 2).

Merkel hücreleri

Merkel hücreleri parmak uçlarında çok sayıda bulunurlar. Bu hücreler stratum bazale keratinositleri arasında bazal laminaya paralel yerleşmişlerdir. Çekirdekleri çentiklidir. Sitoplazması organelden fakirdir. Merkel hücrelerinin yakınında miyelinsiz sinir sonlanmalarının genişlemiş uç kısımları yer alır ve Merkel hücreleri nörit kompleksini yaparlar. Bu nedenle Merkel hücrelerinin mekanoreseptör olarak işlev gördüğü düşünülmektedir. (1, 2, 13).

Melanositler

Melanositler derinin bazal tabakasında, çoğunlukla dermo-epidermal sınırdaki bulunan uzun uzantılı hücrelerdir. Dermisin üst kısımlarına yerleşerek uzantıları keratinositlerin arasında bulunabilir.(1, 2). Hemotoksilen eosin ile boyalı preparatlarda keratinositlerin arasında yuvarlak, açık tonda hücreler olarak gözlenirler. Melanositler melanin sentezleyen hücrelerdir. Keratinositlere geçen melanin granülleri bu hücrelerin çekirdeklerinin üzerinde toplanarak keratinositleri ultraviyole ışınlarına karşı korurlar (2).

DERMO-EPİDERMAL BİLEŞKE

Epidermis ve dermis güçlü bir bağlantı sağlamak amacıyla her iki tabakanın da katkısı ile dermo-epidermal bileşke yapmışlardır. Bu bağlantıda epitel PAS+ reaksiyon gösteren bir bazal membran üzerine oturur. Bu bazal membran ise bazal lamina ve lamina retikularisten oluşur. Bazal lamina, lamina lusida ve densa adı verilen iki tabakadan oluşur. Lamina lusida ince bir tabakadır ve epitel hücrelerinin hücre membranlarından bazal laminaya uzanan laminin, entaktin ve integrinleri içerir. Lamina densa ise tip 4 kollajen, heparan sülfat ve glikoproteinleri taşır. Bazal laminanın altındaki lamina retikularis ince bir retiküler lif ağıdır. Bazal hücrelerin dermise bakan yüzeylerinden yaptığı çıkıntılar ile dermo-epidermal bağlantının elemanları birleşerek epidermis ile dermis arasındaki bağlantının sağlamlaşmasını sağlarlar.(1, 2) Dermo-epidermal bileşke düz veya kıvrımlı olabilir. Kıvrımlı olduğu durumda dermis epidermise doğru uzantılar yaparak dermal papillaları oluşturur. (2).

DERMİS

Dermis, epidermis altında yer alan, epidermise destek yapan ve onu alttaki hipodermise bağlayan, düzensiz sıkı bağ dokusudur (2). Dermis mezodermden gelişir. (1). Dermis birbirinden kesin sınırlarla ayrılamayan papiller tabaka ve retiküler tabaka ismi verilen iki tabakadan oluşur (1, 2, 13).

Papiller tabaka: Retiküler tabakaya göre daha gevşek düzenlenmiştir. Epidermise doğru olan uzantıları dermal papillayı oluşturur. Papiller tabaka tip 3 kollajen fibriller (retiküler fibriller) ve elastik fibrillerden oluşan gevşek bağ dokusudur. Bu tabakada fibroblastlar, mast hücreleri, makrofajlar ve bağ dokusunun diğer hücreleri bulunur. Papiller tabaka kan damarları ve sinir sonlanmaları bakımından zengindir. (1, 2)

Retiküler tabaka: Papiller tabakaya göre daha kalındır ve düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşur. Tip 1 kollajen fibrilleri demetler yapar ve yüzeye paralel seyreder. Kollajen fibrillerinin arasında kalın elastik fibriller bol miktarda bulunur. (1,2).

HİPODERMİS

Dermisin retiküler tabakasının daha derininde yer alan subkutanöz yağ dokusudur. Gevşek düzenlenmiş bu bağ dokusu deriyi alttaki komşu organlara bağlar ve bazı bölgelerde derinin onların üzerinde kayabilmesini sağlar. (1).

DERİ EKLERİ

Deri ekleri kıllar, tırnaklar, yağ bezleri ve ter bezleridir.

Kıllar

Epidermisin dermis içine doğru invajinasyonu ile gelişen uzun silindirik keratinize yapılardır. Renk, boyut ve yerleşimi yaş, cinsiyet ve bulunduğu vücut bölgesine göre değişir. (1)

Derinin bezleri

Yağ bezleri ve ter bezleri olmak üzere iki gruba ayrılır.

A. Yağ bezleri: El ve ayak tabanı dışında, derinin her yerinde yaygın olarak bulunurlar. Bir çok asinüs ufak bir kanalla kıl follikülünün 1/3 üst kısmına açılır. Yağ bezleri kısa bir kanala açılan uzamış asinüslerden oluşan lobuler bir yapıdadır. Yağ bezlerinde asinüsler bazal membran üzerine sıralanmış küçük bazal hücrelerden oluşur. Bu hücreler asinüsün kalanını oluşturan daha büyük yuvarlak hücreleri çevreler.

B. Ter bezleri: Ter bezleri ekrin ve apokrin ter bezleri olmak üzere ikiye ayrılır.

1. Ekrin ter bezleri: Ekrin ter bezleri epitelin invajinasyonu sonucu gelişir. Basit kıvrıntılı tübüler bezlerdir. Bir boşaltma kanalından ve kıvrılarak yumak oluşturmuş salgı yapıcı kısımdan meydana gelirler (2). Bezin salgı yapıcı kısmı koyu ve açık hücreler olarak adlandırılan hücreleri içeren kübik ya da alçak prizmatik epitel ile döşelidir. Epitel ile bazal lamina arasında miyoepitel hücreler yer alır. Koyu hücreler piramidal şekillidir. (1, 2, 4). Mukustan zengin salgı yaparlar (2).

2. Apokrin ter bezleri: Aksiller, aerolar ve anal bölgelerde bulunan ter bezleridir. Apokrin bezler, ekrin ter bezlerinden daha geniştir. Dermiste yerleşirler ve kanalları kıl folliküllerine açılır. Salgı hücreleri kübik ya da alçak prizmatiktir. Bez salgı ile dolu olduğunda bu hücreler yassı olabilir. Salgı hücrelerinin tabanında, ekrin bezlerde olduğu gibi miyoepitel hücreleri yer alır. (1, 2).

Kan ve lenf damarları

Deri subkutanöz tabakadaki büyük damarlardan beslenir. Bu damarların dalları yukarı doğru seyrederek dallanıp dermis ile hipodermis arasında yüzeye paralel seyreden bir pleksus oluşturur. (1).

Derinin sinirleri

Deri, somatik duysal ve sempatik otonomik fibriller tarafından innerve edilir. Sempatik sinirler, ter bezlerini, damar duvarlarındaki kas tabakasını ve kılların yanında yerleşen erektrör pili kaslarını innerve etmektedir. Duyu sinirlerinde iki tip sinir sonlanması vardır. Bunlar; serbest sinir sonlanmaları ve kapsüllü sinir sonlanmalarıdır (1).

2.2. DERİ İMMÜN SİSTEMİ

Deri, organizmanın dış ortamla en geniş biçimde ilişkide olduğu önemli bir organdır. Fiziksel (sıcak, soğuk, güneşten UV ışınlar), kimyasal (haptenerler), biyolojik (bakteriler ve viruslar) ve psikolojik (stres) gibi değişik etkilere hedef olan deri, mukozalarla birlikte savunma sisteminin ilk bariyerini oluşturmaktadır. Deri genel olarak primer veya sekonder lenfoid organ olarak kabul edilmemesine karşın, dış alemle olan bu dolaysız ve yaygın ilişkisi nedeniyle derinin immünoloji kavramı içinde kendine özgü bir yeri tanımlanmaktadır.

Epidermis tarafından üretilen sitokinlerin hem lokal etkisi hem de dermis dokusundaki yüzeysel vasküler pleksustan absorbe olarak sistemik dağılımı, immün sistem hücrelerinin deriye göçünü uyarak immün cevabı başlatır. Sitokinlerin salınımı ve immün cevabın başlaması travma, enfeksiyonlar, allerjenler ve toksinler gibi uyarımlarla başladığından ve normal koşullarda epidermal hücreler sadece fiziksel bir bariyer oluşturduklarından, epiderminin bu cevaptaki rolü giderek önem kazanmaktadır (12).

Keratinositler-İmmün yetenekli epitel hücreleri

Epidermal hücrelerin %90'ından fazlasını oluşturan keratinositler, immün yetenekli hücrelerin hareketini kolaylaştırıcı sitokinler, büyüme faktörleri salgılayarak ve adezyon molekülleri eksprese ederek deri içinde hücrel immün cevabın başlamasında rol oynamaktadır (14).

Langerhans hücreleri-Epidermal antijen sunucu hücreler

Langerhans hücreleri myeloid kökenli hücrelerdir. Epiderminin suprabazal bölgesinde olgun olmayan dendritik hücreler olarak yer almaktadırlar (15). Langerhans hücreleri epidermal hücrelerin %5'inden az kısmını oluşturmalarına rağmen uzun dendritik uzantıları ve horizontal yerleşimleri nedeniyle yüzey alanının %25'ini kaplayarak bir ağ oluşturmaktadırlar. Bu hücrelerin epidermis içindeki uzun dendritik uzantıları, keratinositler arasında yer alır. Dendritik uzantılar arasında fiziksel veya fonksiyonel ilişkiye ait bir bulgu olmasada bu uzantıların, antijenik

molekülleri yakalayan deri yüzeyine paralel immünolojik bir ağ oluşturduğu düşünülmektedir (16).

Dermal dendritik hücreler

İnsan dermisinde klasik özellikleriyle Langerhans hücreleri bulunmaz, ancak dermal dendritik hücreler adı verilen antijen sunucu hücreler bulunmaktadır. Dermal dendritik hücreler yüksek seviyelerde sınıf II MHC ve CD1 molekülleri ekspresyonları ile antijen sunumunda oldukça etkilidirler. Bu fonksiyonları ile dendritik hücreler Langerhans hücrelerine benzese de bu iki hücre arasındaki ilişki henüz tam olarak açığa çıkmamıştır (17, 18). İmmunohistokimyasal analizler ile dermal dendritik hücrelerin Langerhans hücrelerinden farklı olarak FaktörXIIIa eksprese ettiği saptanmıştır. (19, 20).

Epidermotropik T lenfositler - Epidermise göç eden T hücreleri

Dolaşan ve deriye göç eden lenfositler derideki immün cevabın başlaması ve devam etmesi için çok önemlidir. Normal deride B lenfositler bulunmaz. Bütün epidermis ve dermis içine yayılmış lenfositler T hücresi tipindedir.

Derideki T lenfositlerin çoğunluğu CD8⁺ hücreler ve CD45RO eksprese eden bellek hücreleridir. Epidermal T hücrelerin %50'si CLA (kutanöz lenfosit antijen) adı verilen E-selektin ligandını eksprese etmektedir. CLA hem deriye spesifik T hücrelerini tanımlayan bir işaretleyici hem de derideki postkapiller venüllerin endoteline T hücrelerin yapışmasını sağlayan bir adezyon molekülüdür. Normalde ve inflamatuvar şartlarda derideki mikrodamarlarda E-selektin ekspresyonu CLA⁺ T hücrelerinin (bellek T hücrelerinin) deriye seçici geçişine yardım etmektedir.

İntraepidermal lenfositler deri ile ilişkili lenfositlerin sadece %2'sini oluşturmaktadır. İntraepidermal lenfositler immün tarama ya da savunmanın ilk basamağındaki rolleri ile uyumlu olarak sitotoksik aktivite göstermektedir. İntraepidermal lenfositler birçok sitokin salgılayan aktif hücrelerdir. Neredeyse bütün intraepidermal T lenfositler CD2⁺, CD3⁺, CD8⁺ supresor-sitotoksik T lenfositlerdir. Deride epidermis içinde CD4⁺ T hücrelerin CD8⁺ hücrelere oranı

1:2'dir. Bu oran periferik kandaki CD4+ T hücrelerinin CD8+ hücelere oranının tersidir. Bu bulgu epidermis içindeki T hücre popülasyonunun T hücrelerinin deriye rastgele göçünden ziyade epidermis için seçilmiş özel bellek hücre popülasyonunun oluşturduğunu ortaya koymaktadır (14).

Makrofajlar

Monositlerden gelişen makrofajlar, fagositoz yaparak ve IFN ile uyarıldıklarında sınıf II MHC ekspresyonu ile antijen sunucu hücre olarak immünyetede görev almaktadır (18).

Dermal endotel hücreleri

Kan ve lenf damarları deri immün sistemini vücudun diğer immün sistemlerine bağlamaktadır. Fizyolojik durumlarda deri immün sistemi ile ilişkili hücreler süperfisyel pleksus çevresinde ve kapillerlere yakın bulunur. Üst pleksusun postkapiller venülleri, inflamatuvar hücrelerin göçünün, histamine bağlı vasküler permeabilitenin ve immün komplekslerin birikiminin olduğu bölgedir. Mikrovasküler endotel hücreleri derideki immün düzenleyiciler içindedir. Endotel hücreleri dermal venülleri ve arteriollerini döşer ve lökositlerin ekstravasküler bileşene geçişinde rol oynar (16).

DERİDE İMMÜN DENETLEME VE CEVABIN OLUŞMASI

Deri immün sistemini; keratinositler, epidermis içindeki profesyonel antijen sunucu hücreler olan Langerhans hücreleri, intraepidermal lenfositler, dermisteki kan ve lenf damarları, lenfositler, makrofajlar ve dermal dendritik hücreler oluşturmaktadır. Deri bazı özellikleri ile diğer lenfatik organlardan farklıdır. Deride diğer lenfatik organlardaki gibi epitel altında organize olmuş bir lenfatik doku bulunmaz. Deride epidermiste yerleşen profesyonel antijen sunucu Langerhans hücreleri bulunmaktadır. Bu hücreler deride antijenle karşılaştığında lenf düğümlerine göç ederek bu antijenleri uyarılmamış T hücrelerine sunarak primer immün cevabı başlatırlar. Ayrıca epidermisin tabakalarını oluşturan keratinositler de immün yetenekli hücrelerdir. Salgıladıkları sitokinler aracılığıyla immün cevabı kontrol ederler. Diğer lenfatik organlarda T ve B lenfositler birlikte bulunurken, normal deride B lenfositler bulunmaz. Deriye göç eden lenfositler efektör/bellek T

hücreleridir. Uyarılmamış T hücreleri deriye göç edemez ve deride bulunmazlar. İmmun fonksiyonun hem afferent hem de efferent evresi deri içinde gerçekleşmektedir (21).

Keratinositler IL-1, IL-3, IL-6, IL-8 ve GM-CSF gibi birçok sitokinin kaynağıdır. En ufak bir hasarda keratinositler IL-1 salgılamaktadır. IL-1 inflamasyon döngüsünü başlatır. Keratinositlerden salgılanan sitokine karşılık dermal fibroblastlar da IL-1, IL-6 ve TNFa salgılayarak epidermal reaksiyona katılırlar. Endotel hücreleri de IL-1, IL-6 ve TNFa salgılayarak bu döngüye katılır.

Keratinositlerden, epidermal T lenfositlerden salgılanan sitokinler dermal endotel hücrelerini lökosit göçü için uyarırken bazal membran altında yerleşmiş makrofajları da aktive etmektedir. Epidermal ve dermal T hücrelerden salınan IFN-gama etkisi ile makrofajlar ve dendritik hücreler IL-12 salgılamaktadır. T hücrelerine antijen sunumunda ortamda IL-12'nin varlığı ise T hücrelerinin proinflamatuvar Th1 fenotipine farklanması ile sonuçlanır (22).

Sitokinlerin ve antijenik uyarının etkisi ile makrofajlar hasarın gerçekleştiği epidermise geçerken Langerhans hücreleri ise epidermisten dermise doğru göç etmektedirler. Langerhans hücreleri antijenleri dermiste yer alan lenfatikler aracılığıyla derinin direne olduğu lenf düğümlerine taşırlar. Lenf düğümünde Langerhans hücreleri taşıdıkları antijenleri uyarılmamış T hücrelerine sunarlar. Uyarılmamış T hücreleri antijenlerle karşılaştıklarında aktive olarak çeşitli moleküller eksprese etmeye başlar ve bu moleküllerin yardımı ile lenf düğümlerinden deriye göç etmektedirler (22).

3. MİKOZİS FUNGOİDES

Kutanöz T cell lenfomanın (CTCL) bir prototipidir. Yavaş ilerleyen progresif dermatit benzeri yama ve plak olarak başlar ve eğer tedavi edilmezse nodüller geliştirir ve hatta sistemik yayılıma sebep olur. Yama ve plak evresi karakteristik serebriform nükleuslu küçük-orta boy malign T hücrelerinin intradermal ve süperfisiyel dermal infiltrasyonu sonucu oluşur. Daha ileri evrelerde epidermotrofik

olmayan sitolojik olarak daha atipik görünümlü malign T hücrelerinin tamamen dermal tutulumu olur (23).

Klinik Özellikler

MF relatif olarak nadirdir. Nonhodgkin lenfomaların % 1den azını oluşturur, buna rağmen kutanöz lenfomaların %44 ünü oluşturduğu için en sık primer kutanöz lenfoma çeşididir. Baskın olarak yetişkin erkeklerde görülür (E/K :2/1). Çocuklar bazen etkilenirler.

Platore klinikopatolojik bulgusunu gösterirler. Başlangıçta tipik lezyonlar büyük eritematöz pullu yama ve plak olarak başlar (birkaç cm çaplı arkuat veya polisiklik konfigürasyonlu) genellikle antiinflamatuvar terapiye dirençlidir. Kıl follikülünün müsinoz dejenerasyonu ve infiltrasyonu nedeniyle alopesi zonları oluşabilir (Alopesi müsinoza). Bazı lezyonlar epidermal atrofi, belirgin dilate kan damarları ve yama tarzında hiper ve hipopigmentasyon (poikiloderma vaskülare atrofikan varyantı) gösterebilirler. Diğerleri belirgin epidermal kalınlaşma ve pullanma (psöriaziform varyant) gösterebilir. Nadir formunda genellikle soliterdir. Akral cildi tutar ve klinik olarak epidermal kalınlaşma ve pul formasyonu nedeniyle squamöz neoplaziye benzer (pagetoit retiküloz varyant). Dermal komponent bazen granümatöz inflamasyon ile birlikte dir. Elastik liflerin bütünlüğünü bozar MF gelişim hikayesi yama ve plakların yavaş progresyonu ve nodül oluşumu şeklindedir. En sonunda ülser olabilir. Nadiren nodüller ile başlayan şekli (D'emblee varyantı) dökümanite edilmiştir. Bu prezentasyon karakteristik değildir. Bu hastaların bazıları diğer T cell malignensilere sahiptir. (Örneğin adult tip T cell lösemi-lenfoma). Diffüz eritroderma sistemik yayılımla birlikte olabilir ve lokalize hastalığın geç gelişimi ile ve başlangıçtan itibaren kan tutulumu ile ortaya çıkabilir. Ekstrakutanöz yayılım başladığında periferik kan tutulumuna ek olarak lenf nodu dalak karaciğer ve akciğerler sıklıkla tutulur. İleri evrede lenf nodu büyümesi hastalıklı cilt bölgelerinin kronik drenajı sebebiyle oluşan nodal hiperplaziden ayırt edilmelidir(23).

Histopatoloji

MF erken lezyonları papiller dermiste yama tarzında bant benzeri lenfositik infiltrat gösterir sıklıkla kaba fibrozis ile biriktirir. Lenfositik infiltratın bir kısmı reaktif olabilir. Eozinofil plazma hücresi ve monositler ile karışım halindedir. MF'in karakteristik sitolojisini dökümanete etmek zor olabilir. Epidermotrofizm veya follikülotropizm odaklarının tanınmasına dikkat edilmelidir ki bunlar genellikle malign T hücre klonu ile tutulmuşlardır. Bu odaklar lentiginöz paternden oluşabilir (tagging olarak isimlendirilen bazal membran zonu ile birlikte olan linear akümülyasyon) veya tek hücre infiltrasyonu veya kümeleşmiş atipik lenfositli pagetoid paternden oluşabilir(Pautrier mikroapseleri olarak bilinir). Lenfoid epidermotropizm dermatitlerdeki lenfoid ekzositozun aksine genellikle epidermal veya folliküler spongiyozis veya sitotoksikite (bazal hücre vaküalizasyonu veya apoptozis) ile birlikte değildir. Epitel pasif görülebilir farksız aynı görünümü keratinositleri ayıran laküner boşluk içerisinde atipik lenfosit birikimine izin verir. Kıl follikülleri malign T hücreleri ile infiltre olduğunda müsün akümülyasyonu epitelyal hücreler arasında interselüler boşluklarda genişlemeye yol açar ve sonunda yeni kıl follükülü oluşumunda yetersizliğe neden olur (Folliküler müsinozis).

Sitolojik olarak MF de malign hücreler küçük-orta boy lenfositlerdir. Dens heterokromatinli, serebriform nükleer konturlu nükleus içerirler. Bazen sitokinle aktifleşmiş T lenfositlerden ayırmak güç olabilir. MF'de intraepidermal malign T hücre agregatları irregüler nükleer konturlu büyük mononükleer hücre agregatlarından (langerhans hücre mikrogranülomları) ayırt edilmelidir. Bunlar sıklıkla dermatitler ile birlikte dir. Serebriform nükleuslu malign T hücreleri baskın olarak epidermiste bulunsada lezyonun dermal komponenti içindedir saptanabilir. Reaktif lenfositler ve mononükleer hücreler ile sık karışımı malign t hücrelerinin tanınmasını güçleştirir. İlerlemiş hastalıkta lezyonlar nodüler olduğunda ve epidermotrofizm kaybolduğunda dermal infiltrat daha üniform atipik T hücrelerin nodüler veya diffüz interstisiyel popülyasyonundan oluşur. Büyük ve oldukça atipik CD 30+ lenfositlere transformasyon agresif davranışla birlikte dir. MF in çeşitli klinikopatolojik varyantları ve subtipleri vardır. WHO/EORTC konsensusu ile sınıflandırılmış ve tanımlanmışlardır (23).

Tablo 1. WHO-EORTC 2005 sınıflaması

T ve NK hücreli deri lenfomaları
• Mikozis fungoides
• MF varyantları ve alt tipleri
Folikülotropik MF
Pajetoid retikülozis
Granülomatöz gevşek deri
• Sezary sendromu
• Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
• Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Lenfomatoid papülozis
• Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
• Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
• Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma, başka türlü sınıflanamayan
Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma (geçici antite)
Kutanöz γ/δ T hücreli lenfoma (geçici antite)
Primer kutanöz CD4+ küçük/orta pleomorfik T hücreli lenfoma (geçici antite)
B hücreli deri lenfomaları
• Primer marjinal zon B hücreli deri lenfoması
• Primer folikül merkezli deri lenfoması
• Primer diffüz büyük B hücreli deri lenfoması, bacak tipi
• Primer diffüz büyük B hücreli deri lenfoması, diğer
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
Prekürsör Hematolojik Neoplazi
• CD4+ / CD56+ hematodermik neoplazi (Blastik NK hücreli lenfoması)

Adneksotropik MF:

Herhangi bir yerde oluşabilir. Yüz ve skalp gibi güneşe maruz ekstremiteler sık tutulur. Epidermotropizm minimaldir veya yoktur. Biyopsi süperfisiyel olduğunda tanı gözden kaçabilir kıl folliküllerinin atipik T lenfositlerle infiltrasyonu Pautrier mikroapselerini oluşturabilir ve folliküler müsinozis ile birlikte olabilir. Follikülleri

etkiler intraselüler mürin üretir ve sonunda dejenere ederek alopesi ile sonuçlanır. MF ile ilişkili folliküler mürinozis benign alopesi mürinoza ile ayırımını yapmada herhangi bir klinik histopatolojik veya moleküler kriter yoktur. Ektrin tutulum (syringotropik MF) gözlenebilir. Ektrin bez infiltrasyonu syringometaplazi ile birlikte olabilir ama mürinozis yoktur. Prognoz genellikle iyidir. Adneksotropik MF diğer bir özelliği neoplastik infiltratın derin yerleşimli olmasıdır. Bu yüzden cildi hedef alan terapilere cevabı azalmıştır (23).

Soliter Pagetoit Retikülozis (Woringer kolopp) hastalığı:

Geçmişte PR vakaları ayrı bir antite olarak kabul edilmekteydi son zamanlarda fenotipik kriterler ile yeniden sınıflandı soliter PR şimdi nadir bir MF varyantı olarak kabul ediliyor. Generalize PR vakaları (Ketrin goodman hastalığı) ve agresif CD 8 pozitif T cell lenfoma örnekleri olsada soliter PR nadir low grade özel bir MF formudur. Soliter akral lezyonlarda squamöz neoplaziye benzeyen epitelyal akantoz ve hiperkeratoz, soluk sitoplazmalı orta-büyük boy malign T hücrelerinin epidermal infiltrasyonu ile birlikte. Neoplastik T hücrelerinin pagetoit büyüme paterni, endotelial hücreler ve keratinositler ile etkileşen adezyon molekülleri, kutanöz lenfosit ilişkili antijen (CLA) ve alfa E beta 7 nin güçlü ekspresyonu ile olur. İmmünojenotipik çalışmalar malign T hücrelerinin hem CD 4 hem de CD 8 pozitif olabileceğini ve ayrıca ikisinde negatif olabileceğini ortaya koymuştur. TCR gen rearanjmanları gösterebilir. Histopatolojik olarak belirgin epidermotropizmden dolayı PR süperfisyel yayımlı melanomayı ve pagetoit squamöz cell karsinoma in situyu taklit edebilir. Ayırıcı tanı sitomorfoloji, immünojenotipik özellikler (CD45, S100, pansitokeratin, EMA, ve CEA) ile yapılır (23).

Granülomatöz MF

Bu seyrek varyant MF in % 4 ünü oluşturur. Lezyonlar papül plak ve tümör şeklindedir. Klasik vakadan farklı değildir. Histopatolojik olarak granülomatöz inflamasyon varlığı ile karakterizedir. Granüloma annülar veya nekrobiyozis lipoidikayı anımsatan interstisyel, tüberküloid/sarkoidal ve palizading granüloma formlarında olabilir. Multinükleer dev hücreler genellikle yabancı cisim tipidir. (Langhans veya touton dev hücreleride tanımlanmıştır.) Fokal elastofagositoz

görülebilmektedir. Son çalışmalar granüloamatöz MF in agresif olduğunu hastaların % 40 ının hastalıktan öldüğünü ve kutanöz lezyonlarda 5 yıl içinde bu oranın % 50 olduğunu göstermektedir. Klasik MF li hastalarda eş zamanlı infiltrasyonlarda mikroorganizmalar için bazı özel boyalar fayda sağlar. Benzer özellikler gösteren nadir vakalara rağmen granüloamatöz MF klinik olarak büyük cilt lezyonlarının olmaması ve yaygın elastolizis veya elastofagositozis olmaması ve derin subkutanöz dens infiltrat olamaması ile granüloamatöz gevşek deriden ayırt edilebilir (23).

Granüloamatöz gevşek deri

Bu subtip elastolitik granülomlar gösterir. Dermal lenfomatöz komponent ile birlikte gelişir. Tipik olarak denstir. Derin subkutise uzanır. Histolojik olarak atipik T hücre infiltratı sıklıkla epidermotropizm veya follikülotropizm ile birlikte bulunur. Elastik lifler içeren multinükleer dev hücreler ve histiyositlerden oluşan nonkazeifiye dermal granülomlarla birlikte bulunur. Saptanmış lezyonlarda belirgin elastik lif azalması vardır. Klinik olarak artmış kıvrımlı ve azalmış elastisiteli cilt zonları gelişir. Tercihen intertriginöz bölgeleri tutar. Elastik lifler kaybolur terapiye rağmen lezyonlar zamanla yavaş yavaş ilerler.

WHO VE EORTC ile listelenmiş subtipler ve varyantlara ek olarak başka MF varyantlarında tanımlanmıştır. Karakteristik özelliklerine rağmen bu varyantlar klasik MF ile benzer klinik gidiş ve prognozu paylaşırlar. Reaktif dermatozlara benzemesi bu varyantların tanınmasını ve ayırıcı tanısını kolaylaştıracaktır (23).

Poikiloderma Vaskülar Atrofikans

Oldukça atrofik epidermiste neoplastik lenfositler bulunur. Diğer bulgular yama evresindeki benzerdir. Ancak daha fazla damar ektazisi ve dermiste pigment birikimi vardır (24). T cell lenfoma ile sinonim olmamakla birlikte bu durumlarda görülebilir. Erken lezyonlar ağ benzeri konfigürasyonda küçük papüller ve büyük plaklar oluşturabilir. Eritem hafif pullanma epidermal incelleme hipopigmentasyon ve telenjektazi gösterir immüno fenotipik ve moleküler olarak MF i destekleyen atipik lenfositler bu nadir varyantı diğer edinilmiş poikiloderma sebeplerinden ayırmaya yardımcı olur (23).

Psoriyaziform MF

Çok nadirdir. Bazı durumlarda liken simpleks kronikus ile süperimpoze olabilir. Epidermatropizm vardır papiller dermal fibrozis ile belirgin akantozis vardır. 222 MF olgulu bir çalışmada çeşitli psöriyaziform dermatit formlarını taklit eden psoriaziform MF lerde diagnostik ip uçları spongiozis yokluğunda epiteliotropizm, lenfoid atipi, bazal tabaka hücrelerinde sıralanmış atipik lenfositler, parakeratozla karışık kompakt hiperkeratozun geniş alanlarıdır (23).

Büllöz/veziküler MF

Klinik olarak blisterler oluşturur. Normal ciltte veya tümör plakları içinde oluşturabilir. Bu varyant klinik olarak prognozla ilişkisinden dolayı önemlidir. Bir çalışmada blister oluşumunu takiben hastaları % 50 sinin 1 yıl içinde öldüğü belirtilmiştir. Klasik MF ile ortak histolojik özelliklere ek olarak farklı zeminlerde oluşan subkorneal intraepidermal ve subdermal yarıklanma ile birliktedir. Blister formasyonunun mekanizması açık değildir. Subkorneal ve intraepidermal ayrışmanın pautrier mikroapseleri sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir. Subepidermal blisterlerin lenfoma hücreleri tarafından üretilen sitokinlere cevap olarak oluşabileceği öne sürülmektedir. İmmünobülloz hastalıkların aksine immünoflorasan çalışmalar büllöz MF de hemen daima negatiftir (23).

Hipopigmente MF

Koyu ciltli genç hastalarda görülür. Lezyonlar asemptomatiktir. Hafif pruritiktir. Hipopigmente yamalar tipik klasik MF in plak ve yamalarıyla birlikte olabilir. Hipopigmentasyona sebep olan mekanizma tartışma konusudur. Bazı çalışmalar nonspesifik hücrel hasara sekonder olarak melanositlerde dejeneratif değişiklikler bulmuşken diğerleride melanozomların keratinositlere transfer olduğunu göstermiştir. Hipopigmente MF klasik MF den ayırt edilemez (23).

Hiperpigmente MF

Bu nadir varyant diffüz maküler hiperpigmentasyon ile karakterizedir. Histopatolojik olarak belirgin rete elongasyonu bazal hiperpigmentasyon ve dermal melanofajlarla

süperimpoze klasik MF özellikleri vardır. Ultrastrüktürel çalışmalar tümör hücrelerinde keratinositlerde langerhans hücrelerinde ve makrofajlarda dev melanin granüllerini göstermiştir (23).

MF Palmaris Plantaris

MF lezyonlarının sınırlı olanını ve başlıca el ve ayakları etkileyenini tanımlar. Annüler hiperpigmente yama ve plaklar, veziküller, püstüller, hiperkeratotik verriköz plaklar, psöriyaziform plaklar, ülserasyon ve tırnak distrofisi şeklindedir. Çeşitli sekonder epidermal değişikliklere bakılmaksızın klinik ayırım ve mikroskobik yorumlamayı karmaşık hale getirebilir. Klasik MF in histopatolojik bulgularının varlığı ve TCR klonal gen rearanjmanları doğru tanıya ulaşmayı kolaylaştırır (23).

Verriköz/Hiperkeratotik MF

Tipik lezyonlar hiperkeratotik veya verriközdür ve alt extremitede yüz ve gövdede oluşur. MF'in klasik yama ve plaklarıyla birlikte olabilir. Histolojik olarak lezyonlar hiperkeratotik epidermal hiperplazi zemininde MF in klasik özellikleriyle karakterizedir (23).

Akantozis Nigrikans Benzeri (Vejetatif/Papüllomatöz) MF

Klinik olarak akantozis nigrikansa veya sebaroik keratoza benzer. Kıvrımlı alanları, boyun, meme başı ve areola yerleşimi tercih eder. Mikroskobik olarak bu lezyonlar seboreik keratozun kombine özelliklerine sahiptir. Örneğin bant benzeri atipik lenfoid infiltrat, epidermotropizm, elonge ve birbiriyle bağlantılı reteler ve psödohorn kistler görülür (23).

Püstüler MF

Püstüler MF parmaplantar alanlara sınırlı veya generalize olan püstüler erupsiyonlar şeklindedir. Nötrofil ve eozinofille birlikte olan intraepidermal atipik lenfosit koleksiyonu karakteristik histopatolojik bulguyu oluşturur. Lenfoma hücreleri tarafından yüksek seviyede interlökin-8 üretimi püstüler lezyon formasyonunda yer alır (23).

İktiyoziform MF

Bu nadir varyant MF vakalarının % 1,8 ini oluşturur. Bu lezyonlar pruritik ve iktiyoziformdur. Sıklıkla ekskoryasyonla birlikte. Komedo benzeri alanlar ve/veya folliküler keratotik papüller ile beraber olabilir. Mikroskopik olarak iktiyoziform alanlar kompakt ortokeratoz ve hipergranülozlu MF in tipik özelliklerini gösterirler oysa folliküler papüller keratotik tıkaçlı ve follikülotropik atipik lenfositli kıl follikülünün kistik dilatasyonunu sergilerler (23).

Histogenez

MF deki hücrelerin orjinini periferik epidermotropik T hücreler olduğuna inanılmaktadır. Bu immünofenotip CD2+ CD3+ CD4+ CD5+ ve CD8 – dir. Bununla birlikte nadir vakalarda CD8+ liği tanımlanmıştır. Lenfositler sıklıkla CD7 yokluğunu gösterirler. Dermiste nonneoplastik lenfoid infiltrat ile karışık olanlar CD7 reaktivitesini koruyabilirler. Hatta bu hastalığın erken gelişim evresinde atipik epidermotropik T hücrelerinde CD7 reaktivitesini koruyabilirler. Bununla birlikte bu bulgu MF hücrelerini reaktif T hücrelerinden güvenilir ayırma için izin vermez. Skin homing antigen CLA (HECA 452 antikoru ile tanımlanmıştır) çoğu vakada eksrete edilir. Dermal infiltratta bazen CD30+ hücreler tanımlanabilir. Malign klonu içeren çoğu hücreler bu epitopy eksprese etmezler. Hastalığın ilerlemiş tümör evresinde özellikle büyük hücre transformasyonunda bu hücreler sitotoksik fenotipte olduğu gibi CD30 ekspresyonu göstermeye başlarlar. Sitotoksik granül associated proteinler örneğin TIA-1, granzim B, ve perforin de gösterilebilir. TCR klonal olarak rearanjmanları gösterir. Tamamen spesifik olmamakla birlikte erken hastalıkta tanıya yardımcıdır (23).

Ayırıcı Tanılar

Klasik epidermotropik MF'in ayırıcı tanıları anormal papiller dermal homing patern gösteren eksositozlu primer reaktif T hücre infiltratlarıdır. Gerçek dermatitler lenfoid eksositoz ve pauprier mikroabselerine benzeyen langerhans hücre granuloamları oluşumu gösterebilirler. Lenfoid eksositoz genellikle spongiyozis ile veya sitotoksik epidermal hasar ve CD1a immünohistokimyasal pozitifliği ile birlikte. Büyük

hücreli mikrogranülönler ise bol sitoplazma ve soluk boyanan infolding nükleus ile birliktedir. Adneksotropik lezyonlar primer olarak kıl folikülleri ve ter beleri etrafında gelişen dermatit formlarından ayırt edilmelidir. Yine uniform olarak atipik epidermotropik lenfositler ve bunların CD4+ boyanma eğilimleri ayırımı yapmada yardımcıdır. Bazı dermatit vakaları TCR gen rearanjmanları gösteriyorsa da çoğu göstermez. Buna göre PCR analizi MF’i diğer inflamatuvar durumlardan ayırmada önemli yardımcıdır. Dikkatli klinik hikaye ilaçlara karşı atipik t hücre pattern ilişkili epidermotropik infiltratlara erişim için gereklidir ki bunlar immün disregülasyon ve erüpsiyon yapabilirler ve bunları morfolojik immünfenotipik ve genotipik olarak MF den ayırmak güçtür. Yol açan ilaçların kesilmesini takiben cilt lezyonlarının kaybolması TCR gen rearanjmanlarının yokluğu tanıyı saptamada yardımcıdır. MF’i diğer histolojik taklitçileri persistant artropot bite reaksiyonları, sekonder sifiliz, nodüler skabies(uyuz), aktinik retikülid, fungal infeksiyon, erken evre liken skleroz, liken striatus, likenoid keratozis, pigmente purpurik dermatoz, konnektif doku hastalıkları, inflame vitiligo ve regreese melanomdur.

Tümör progresyonunda erken evre MF displastik faz içerebilir. Bu gibi lezyonlar yama evresi hastalığın tanısı için gerekli olan özelliklerin tamamını karşılamamakla birlikte tatmin edici olabilir. Otörler T cell discrazi ile uyumlu bu gibi lezyonlarda hastalığın gelişimi değerlendirmek için takip eden aralıklı biyopsiler alınmasını önermektedirler. Bu gibi lezyonlar çeşitli klinikçiler tarafında büyük plak parapsöriazis olarak kabul edilmektedir.

Epitelyal tutulumun minimal veya yok olduğu sitolojik özelliklerin high grade olabildiği geç evre hastalık; cildi tutan B cell lenfomalardan ayırt edilmelidir. Agresif CD30+ transforme tümör evre MF(büyük hücre transformasyonlu MF) ve primer kutanöz anaplastik large cell lenfoma (PC-ALCL) arasındaki ayırım klinikte klasik MF yama ve plaklarının varolup olmamasına dayanmaktadır (23).

Sezary Sendromu

Sezary sendromu ciltte generalize kırmızılık, pullanma(eritroderma), lenfadenopati, ciltte ve kanda malign T hücrelerinin varlığı ile karakterize potansiyel olarak agresif

kutanöz T hücreli lenfomaların (CTCL) lösemik bir formudur. Bu malign T hücrelerinin fenotipik ve antijenik olarak MFdeki hücreler ile çakışması nedeniyle sezary sendromu bir MF varyantı olarak kabul edilmektedir. Ancak klasik MF ile sezary sendromu arasında önemli klinik ve histopatolojik farklılıklar varsa da yeni WHO-EORTC sınıflaması sezary sendromunu MF hikayesi olmayan vakalara sınıflandırmıştır.

Hastalarda diffüz cilt eritemi ve lenfadenopati mevcuttur. Kaşıntı kıl kaybı tırnak distrofisi el ve ayak cildini etkileyen hiperkeratozis vardır. Lenf nodları cilt ve kan tutulumuna ek olarak malign T hücreleri geç evrede visserayı da infiltre edebilir. Kemik iliği sıklıkla korunur. Ortalama sürvey 2-4 yıl ve prognoz kötüdür.

Etkilenmiş cilt MF'in yama ve plağına benzer değişiklikler gösterebilir. İnfiltrat seyrekse bazı vakalarda atipik lenfositlerle epidermotropizmi göstermek için çok sayıda kesit gerekebilir. Tutulmuş lenf nodları atipik hücrelerle infiltrasyonu ile arşitektürün silinmesiyle karakterizedir. Periferik kan serebriform nükleer konturlu atipik lenfositler içerir. Biraz küçük olanları Lutzner hücreleri büyük olanları klasik sezary hücreleri olarak bilinir. Sezary sendromu tanısı her mm² de en az 1000 hücre varlığını gerektirir. Flow sitometri genellikle CD4:CD8 oranını 10 veya daha yüksek sayılarda arttığını, CD4+ CD7- fenotipli hücrelerin sayısının arttığını göstermektedir. Moleküler analiz çoğu vakada TCR gen rearanjmanlarını gösterir.

Neoplastik periferik epidermotropik T hücreleri genellikle CD2+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7+/- dir. Aberran T hücre fenotipleri sıktır ve CD2, CD3, CD4, CD5 ve CD7 gibi T hücre markerlarını sıklıkla kaybeder. Nadir CD8+ varyantları tanımlanmıştır.

Eritroderma nedenleri olan diğer dermatitlerden ayırteilmelidir. (örneğin; atopik dermatit, seboreik dermatit, pitriazis rubra pilaris ve psöriazis) Çünkü sezary sendromundaki cilt tutulumunun histopatolojisi çözümü tanısı zor olabilir. İmmünohistokimya ile CD4+ T hücrelerini ve CD7 nin kaybı ve TCR gen rearanjmanının moleküler analizi doğru tanıya çok yardımcıdır. İlerlemiş MF li hastalarda malign serebriform T hücreleri ile lösemik disseminasyon gelişede klinik

gidiş ve ilerlemiş plak ve nodüllerin varlığı bu bireyleri gerçek sezary sendromundan ayırt etmelidir. ATLL li hastalar dolaşımında atipik T hücrelerine sahiptir. Bununla birlikte serebriformdan ziyade poliloblu olmaya eğilimlidir. Kutanöz lezyonlar diffüz eritrodermiden ziyade multiple nodüldür. Son olarak human T cell lenfoma/ lösemi virüsü (HTLV-1) saptanması tanıyı sağlamlaştırır (23).

4. TEDAVİ

Tedavide amaç, tümör yükünün azaltılması, semptomlarda gerileme sağlanması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Sinerjistik etkileri ve tek ajan toksisitesini azaltmak için kombinasyon tedavileri giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Hastalığın erken evrelerinde deriyi hedef alan tedaviler kullanılırken, ileri evrelerde sistemik kemoterapi uygulaması tercih edilmektedir (9).

Topikal tedaviler

1- Topikal kortikosteroidler

Erken evrede (özellikle yama dönemi) birinci basamak tedavidir. Kortikosteroidler, lenfositlerin endotele bağlanmasını ve hücreler arası adhezyonunu inhibe ederler. Apoptoz yoluyla neoplastik lenfoid hücre ölümü indüklenir (25).

2- Topikal kemoterapi

a-Topikal nitrojen mustard: Alkilleyici bir ajandır. DNA replikasyonunu inhibe eder (9).

b- Topikal karmustin (bis-kloroetil-nitrözüre = BCNU): Nitrojen mustarda benzer klinik etkinliğe sahiptir. (26).

3- Topikal retinoidler

a-Topikal beksaroten: Sentetik bir retinoidtir. Mekanizması tam olarak net değildir. Anormal T hücre proliferasyonunu regüle ettiği ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir (27, 28).

b- Tazoraten: Sentetik bir retinoik asit reseptörüdür. Tedaviye dirençli erken evre MF hastalarında adjuvan topikal tedavi olarak uygulanır. Henüz araştırma aşamasındadır (29).

4- Topikal imikimod İmikiomod bir immün yanıt düzenleyicisidir. INF-alfa salınımını indükler. (30)

Foto(kemo)terapi

1- PUVA (Psoralen + Ultraviyole A)

Fotokemoterapi yöntemidir. Psoralen ve uzun dalga boyundaki UVA'nın bir kombinasyonudur. En çok kullanılan psoralenler 8-MOP'dir. Daha nadir olarak 5-MOP ve 4,5,8 TMP (4,5,8-trimetilpsoralen) de kullanılmaktadır. PUVA tedavisi erken evre mikozis fungoides hastaları için standart tedavi haline gelmiştir. Evre IA-IIA hastalarda tam remisyon %80-90 oranında olduğu bildirilmiştir. Uzamış tedaviler non-melanom deri kanserleri ve malign melanom için risk artışına yol açtığından hastaların tedavisi 200 seans veya total kümülatif doz 1200 j/cm² olacak şekilde sınırlandırılmalıdır (31).

Deri fenotipine göre önerilen başlangıç UVA dozları (32)

Deri fenotipi	Önerilen UVA dozu (J/cm ²)
1: Daima yanar, bronzlaşmaz	0,5
2: Daima yanar, bazen bronzlaşır	1
3: Bazen yanar, daima bronzlaşır	1,5
4: Asla yanmaz, daima bronzlaşır	2
5: Koyu pigmente	2,5
6: Siyah	3

2. UVB fototerapi (290-320 nm), Dar bant UVB (dbUVB) (311-312 nm)

PUVA'nın aksine birlikte psoralen alımı gerekmez. Karsinojen etkisi daha azdır. Yama evreli hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir. (33). Dar bant UVB tedavisinin kaygı oluşturduğu nokta, penetrasyonu yetersiz olduğundan derin dermisteki atipik hücrelere etkisizdir. (31).

3. Ekstrakorporal fotokemoterapi (fotoferez) (EKF)

EKF'de hastadan alınan periferik kan hücreleri 8-metoksipsoralenle işleminden geçirilir daha sonra fotoferez cihazında UVA ışınlamasına tabi tutulduktan sonra hastaya geri verilir (34).

Fotodinamik tedavi

Topikal kortikosteroidlere veya fototerapiye dirençli sınırlı yama/plak evreli hastalarda tercih edilir. Yöntem topikal olarak 5-aminolevulinik asit uygulaması sonrası uygulanan alana 630 nm dalga boyunda kırmızı ışık verilmesi temeline dayanır (35).

Radyoterapi

Kutanöz lenfomalar genellikle yüksek radyosensitiviteye sahiptirler. MF tedavisinde tek başına en etkili yöntemlerden biridir. Yaygın plak ve/veya tümör evresindeki MF hastalarında tedavi seçeneğidir. (36).

Sistemik tedavi

1- İmmünmodülatörler

a- İnterferonlar (IFN): MF tedavisinde en sık kullanılan biyolojik yanıt düzenleyicilerdir. Ornitin dekarboksilaz enzimini inhibe ederek ve makrofajları, sitotoksik T hücre aktivitesini ve doğal öldürücü hücrelerini aktive ederek antitümör cevaba neden olurlar (36, 37).

b- Denilökin diftitoks: Denilökin diftitoks, insan interlökin-2 (IL-2) ve difteri toksini içeren rekombinan füzyon proteinidir. IL-2 reseptör eksprese eden hücelere bağlanır ve protein sentezini inhibe ederek hücre ölümüne neden olur (38).

2- Retinoidler

Etkisini hücre çekirdeğindeki retinoid A reseptörü (RAR) ya da RXR'ye bağlanarak gösterir. Böylece DNA'ya bağlanır ve diğer transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girer (39).

3- Kemoterapi

MF oldukça kemoterapiye dirençlidir ve alınan cevaplar genellikle kısa sürelidir. Bu durum tümör hücrelerinin proliferasyon hızının düşük olması ve p53 mutasyonunun yaygın olması nedeniyle tümör hücre apoptozuna dirençli olmasıyla açıklanmaktadır (37).

5. PROGNOZ

MF'nin prognozu hastalığın başlangıç yaşı, deri tutulumunun evresi özellikle lezyonların tipi ve yaygınlığı ile deri dışı tutulumun varlığıyla ilişkilidir (6). Sınırlı yama ve plak evre MF hastalarında beklenen yaşam süresi aynı yaş, ırk ve cinsiyetteki kontrol grubu ile aynı olduğu öne sürülmüştür (40).

6. GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Patoloji Anabilim Dallarında 2010-2012 yılları arasında tanı ve izlemi yapılan 22 adet MF hastasına ait biyopsiler retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Hastaların 21 tanesi tip 2 deriye, 1 tanesi tip 1 deriye sahiptir. Hastaların tümü, evre IA-IIA MF hastasından oluşmaktadır. Hastalara, deri fototipine göre Fitzpatrick dereceleme sistemine göre fototerapi uygulanmıştır. Deri tipi 1 ve 2 için başlangıç dar band UVB dozu 0.4 J/cm², her hafta için doz artışı 0.2 J/cm², maksimum doz 3.6 J/cm² olacak şekilde verilmiştir. Deri tipi 3, 4, 5 ve 6 için başlangıç dar band UVB dozu 0.6 J/cm², her hafta için doz artışı 0.4 J/cm², maksimum doz 5 J/cm² olarak belirlenmiştir. Bütün deri tipleri için UVA başlangıç dozu 0.5 J/cm², haftalık artış dozu 0.5 J/cm², maksimum doz 8.5 J/cm² miktarında uygulanmıştır. Tedavi haftada 3 gün olacak şekilde düzenlenmiştir. Eritem gelişirse, tedaviye bir önceki uygulanan doz miktarında uygulanmıştır. Eritem kayboluncaya kadar doz azaltılarak devam edilmiştir.

36. seans fototerapi uygulandıktan sonra hastalardan kontrol biyopsileri alınmıştır. Tanı alan ve kontrol biyopsiler %10'luk formaldehitte tespit edilmiştir. Rutin doku takip işleminden sonra dokular bloklanarak 5 mikronluk seri kesitler alınmıştır. Kesitler, rutin hematoksilin eozin ile boyanmıştır. Elde edilen hematoksilin eozin boyalı preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir.

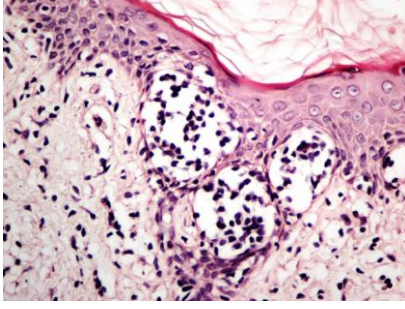
Fototerapi sonrasında hasta üzerindeki lezyonların %90'ından fazlasında iyileşme görülmesi tam klinik yanıt, lezyonların %90'ından azında iyileşme görülmesi negatif klinik yanıt olarak kabul edilmiştir.

Histopatolojik yanıt, tam yanıt, kısmi yanıt ve yanıt yokluğu olarak 3 ayrı kategoride değerlendirilmiştir. Tam yanıtta, epidermotropizm ve pautrier mikroabselerinin yokluğu, dermis ve epidermiste irregüler nükleus ve mitoz içeren atipik lenfositlerin yoğun infiltrasyonunun belirgin azalması görülmüştür. Kısmi cevapta epidermotropizmde belirgin azalma, dermiste ve epidermiste seyrek atipik lenfositler izlenmiştir. Negatif cevapta ise histolojik değişiklik tespit edilmemiştir.

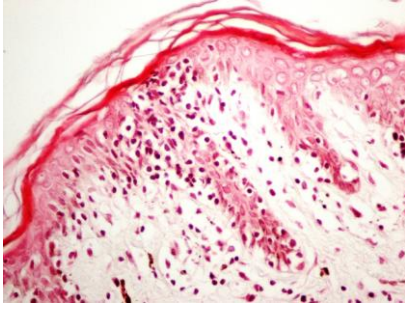
Çalışmamızda ayrıca histopatolojik parametreler ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Epidermotropizm değerlendirilirken lenfoid hücrelerin infiltrasyon özellikleri göz önünde tutulmuştur. Keratinositler etrafında seyrek duran lenfositler, tek hücre olarak nitelendirilmiştir. Etrafında açık renkli alan bulunan lenfositler, halo hücreler olarak tanımlanmıştır. Dermoepidermal bileşkenin epidermal kenarında sıralanan lenfositler, çizgisel düzenlenmiş hücreler olarak değerlendirilmiştir. Memenin paget hastalığındaki gibi epidermis içine lokalize olmuş lenfositler, pagetoid yayılım olarak kabul edilmiştir. Atipik lenfoid hücrelerin oluşturduğu kümeler, pautrier mikroabseleri olarak tanımlanmıştır.

Stratum korneum, normal, parakeratotik, hiperkeratotik ve spongiotik mikrovezikül yokluğu olmak üzere toplam 4 ayrı kategoride incelenmiştir. Epidermis normal, atrofik ve hiperplastik olmak üzere toplam 3 ayrı kategoriye ayrılmıştır. İnflamatuvar infiltrat süperfisiyel perivasküler, likenoid ve inflamasyon yokluğu olmak üzere 3 ayrı kategoride değerlendirilmiştir. Dilate damarların varlığı kaydedilmiştir. Dermal fibrozis kollojen miktarındaki ve fibroblastların sayısındaki artışa göre 3 ayrı kategoride incelenmiştir. Lenfositlerin dışındaki plazma hücreleri ve eozinofiller gibi iltihabi hücrelerin varlığı değerlendirilmiştir. Ekstravaze eritrositler ve melanofajların varlığı kaydedilmiştir. Tedavi öncesi ve kontrol biyopsilerinin 20 büyük büyütme alanlarındaki mikroskopik resimleri aşağıdadır.

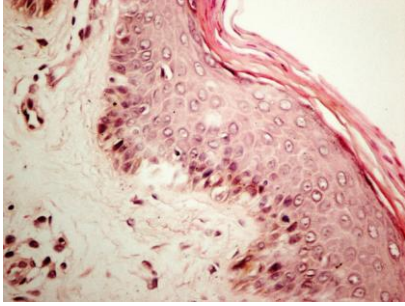
Tedavi öncesi pautrier mikroabseleri, pagetoid yayılım, dermal inflamasyon Resim 1.



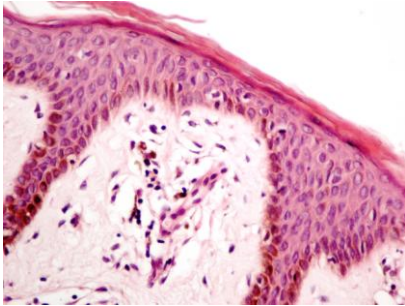
Tedavi sonrası pautrier mikroabselerinde ve dermal inflamasyonda azalma Resim 2.



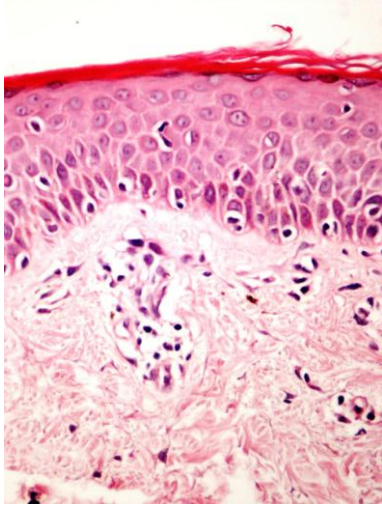
Tedavi öncesi parakeratozis ve halo hücreler Resim 3.



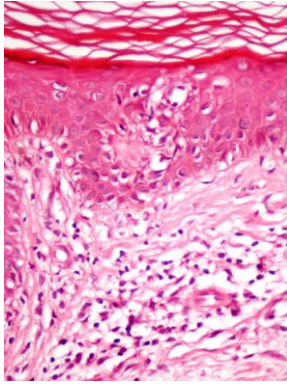
Tedavi sonrası parakeratozis ve halo hücre yokluğu Resim 4.



Tedavi öncesi normal stratum korneum ve dermal fibrozis yokluğu Resim 5.



Tedavi sonrası hiperkeratozis ve dermal fibrozis gelişimi Resim 6.



Ayrıca, hastalarda, fototerapi sonrasında klinik yanıt alıp almamaları ile histopatolojik yanıtları arasındaki ilişki incelenmiştir.

İstatistiksel Yöntemler:

Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi ve buna göre; sürekli değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki karşılaştırmalarında bağımlı iki örneklem t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler yönünden tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasındaki karşılaştırmalarda bağımlı gruplarda ki-kare testi (Mc Nemar) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile gösterilmiştir. p değeri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı ile kullanıldı (IBM SPSS Statistics 20, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

7. BULGULAR

Tedavi sonunda 22 adet hastadan 17 (%77.27) tanesinde tam klinik yanıt görülürken, 5 (%22.72) tanesinde negatif klinik yanıt görülmüştür. Tam histopatolojik yanıt hastalardan 1 (%4.54) tanesinde, kısmi histopatolojik yanıt 19 (%86.36) tanesinde, negatif histopatolojik yanıt 2 (%9) tanesinde görülmüştür. Bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların histopatolojik yanıt ve klinik yanıt durumuna göre dağılımı

Histopatolojik yanıt	Klinik yanıt var (n=17)	Klinik yanıt yok (n=5)
Negatif histopatolojik yanıt	2 (40.0)	0
Kısmi histopatolojik yanıt	3 (60.0)	16 (94.1)
Tam histopatolojik yanıt	0	1 (5.9)

Histopatolojik parametrelerin ayrı ayrı değerlendirilmesinde ise;

Halo hücreleri varlığı yönünden, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında halo hücrelerinin önemli düzeyde azaldığı görülmüştür.

Pagetoid yayılım varlığı yönünden, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında pagetoid yayılım önemli düzeyde azaldığı izlenmiştir.

Pautrier mikroabseleri varlığı yönünden, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,016$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında pautrier mikroabseleri önemli düzeyde azaldığı izlenmiştir.

Parakeratozis varlığı yönünden, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında parakeratozis önemli düzeyde azaldığı görülmüştür.

Hiperkeratozis varlığı yönünden, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı fark tespit edilmiştir. ($p=0,039$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hiperkeratozisin önemli düzeyde arttığı izlenmiştir.

Atrofik epidermis varlığı yönünden tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,007$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında atrofik epidermin önemli düzeyde arttığı görülmüştür.

Likenoid inflamasyon varlığı yönünden tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında likenoid inflamasyonun önemli düzeyde azaldığı izlenmiştir.

Hastalarda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında dermal fibrozis yönünden anlamlı fark bulunmuştur. Tedavi öncesinde hastaların genelinde dermal fibrozis görülmezken tedavi sonrasında hastaların genelinde 2. derece dermal fibrozis gelişimi görülmüştür ($p<0,001$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 2. derece dermal fibrozis gelişimi önemli düzeyde izlenmiştir.

Hastalarda diğer bulgulardan tek hücre, lineer düzenlenme, normal stratum korneum, spongiotik mikrovezikül yokluğu, normal epidermis, hiperplastik epidermis, süperfisiyel perivasküler infiltrat, inflamasyon yokluğu, dilate damarlar, ekstravaze eritrositler, plazma hücreleri, eozinofiller ve melanofajlar gibi histopatolojik bulgular tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı fark göstermemiştir ($p>0.05$).

Bulgular tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tedavi öncesinde ve sonrasında histopatolojik bulgular

Histopatolojik bulgular	Tedavi Öncesi (n=22)	Tedavi Sonrası (n=22)	p
Epidermotropizm			
tek hücre	22 (100)	21 (95,5)	1,000
halo	22 (100)	12 (54,5)	0,002
lineer düzenlenme	4 (18,2)	1 (4,5)	0,250
pagetoid yayılım	15 (68,2)	3 (13,6)	<0,001
pautrier mikroabseleri	10 (45,5)	3 (13,6)	0,016
Stratum korneum			
normal stratum korneum	4 (18,2)	7 (31,8)	0,375
parakeratozis	14 (63,6)	0 (0)	<0,001
hiperkeratozis	7 (31,8)	15 (68,2)	0,039
spongiotik mikrovezikül yokluğu	9 (40,9)	6 (27,3)	0,549
Epidermis			
normal epidermis	13 (59,1)	6 (27,3)	0,065
atrofik epidermis	5 (22,7)	16 (72,7)	0,007
hiperplastik epidermis	4 (18,2)	0 (0)	0,125
İnflamatuvar infiltrat			
süperfisiyel perivasküler	19 (86,4)	18 (81,8)	1,000
likenoid	15 (68,2)	3 (13,6)	<0,001
inflamasyon yokluğu	0 (0)	1 (4,5)	1,000
dilate damarlar	4 (18,2)	3 (13,6)	1,000
Dermal fibrozis			
dermal fibrozis yokluğu	13 (59,1)	1 (4,5)	<0,001
1. derece dermal fibrozis	9 (40,9)	7 (31,8)	0,804
2. derece dermal fibrozis	0 (0)	12 (54,5)	<0,001
3. derece dermal fibrozis	0 (0)	2 (9,1)	0,500
Diğer hücreler			
ekstravaze eritrosit	4 (18,2)	3 (13,6)	1,000
plazma hücreleri	1 (4,5)	1 (4,5)	1,000
eozinofiller	1 (4,5)	1 (4,5)	1,000
melanofajlar	14 (63,6)	9 (40,9)	0,267

Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

Pautrier mikroabseleri varlığı yönünden, tedavi sonunda klinik yanıt alınan hastalarla klinik yanıt alınamayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0.006).

Pautrier mikroabseleri klinik yanıt alınamayan hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür.

Normal stratum korneum varlığı yönünden, tedavi sonunda, klinik yanıt alınan hastalarla klinik yanıt alınamayan hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.021$). Normal stratum korneum klinik yanıt almayan hastalarda daha yüksek oranda izlenmiştir.

Hiperkeratozis varlığı yönünden, tedavi sonunda klinik yanıt alınan hastalarla klinik yanıt alınamayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.021$). Hiperkeratozis klinik yanıt alınan hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür.

Diğer histopatolojik bulgulardan tek hücre, halo hücre, lineer düzenlenme, pajetoid yayılım, parakeratozis, spongiotik mikrovezikül yokluğu, normal epidermis, atrofik epidermis, hiperplastik epidermis, inflamatuvar infiltrat, dermal fibrozis, ekstrasvaze eritrosit, plazma hücreleri, eozinofiller, melanofajlar gibi histopatolojik bulgular klinik yanıt alınan hastalarla klinik yanıt alınamayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$)

Bulgular tablo 3 te özetlenmiştir.

Tablo 3. Tedavi sonrasında klinik yanıt olanlarla olmayanlardaki histopatolojik değişiklikler

Histopatolojik bulgular	Klinik Yanıt		p
	Yok (n=5)	Var (n=17)	
Epidermotropizm			
single cell	5 (100,0)	16 (94,1)	1,000
halo	4 (80)	8 (47.1)	0,323
lineer hücreler	1 (20)	0 (0)	0.227
pagetoid yayılım	2 (40)	1(5.9)	0.117
pautrier mikroabseleri	3 (60)	0(0)	0.006
Stratum korneum			
normal stratum korneum	4 (80)	3 (17.6)	0.021
parakeratozis	0 (0)	0 (0)	-
hiperkeratozis	1 (20)	14 (82.4)	0.021
spongiotik mikrovezikül yokluğu	2 (40)	4 (23.5)	0.585
Epidermis			
normal epidermis	2 (40)	4 (23.5)	0.585
atrofik epidermis	3 (60)	13 (76.5)	0.585
hiperplastik epidermis	0(0)	0 (0)	-
İnflamatuvar infiltrat			
superfisiyel perivasküler	4 (80)	14 (82.4)	1,000
likenoid	2 (40)	1 (5.9)	0.117
inflamasyon yokluğu	0 (0)	1 (5.9)	1.000
dilate damarlar	1 (20)	2 (11.8)	1.000
Dermal fibrozis			
dermal fibrozis yokluğu	1 (20)	0 (0)	0.227
dermal fibrozis 1. derece	2 (40)	5 (29.4)	1.000
dermal fibrozis 2. derece	1 (20)	11 (64.7)	0.135
dermal fibrozis 3. derece	1 (20)	1 (5.9)	0.411
Diğer hücreler			
ekstravaze eritrosit	2 (40)	0 (0)	0.117
plazma hücreleri	1 (20)	0 (0)	0.227
Eozinofiller	1 (20)	0 (0)	0.227
Melanofajlar	2 (40)	7 (41.2)	1.000

8. TARTIŞMA

MF, lenfositlerin papiller dermiste değişik yoğunlukta infiltrasyonu ve bu hücrelerin epidermise ilerlemesi (epidermotropizm) ile karakterize derinin primer T hücreli lenfomasıdır. Klasik MF lezyonunda histopatolojik olarak beklenen bulgular;

parakeratozis, lenfositlerin süperfisiyel dermiste band tarzında infiltrasyonu, küçük-orta çaplı, çentikli (serebriform) atipik lenfositlerin epidermise ilerlemesi, atipik lenfositlerin intraepidermal kümelenmesi (Pautrier mikroabsesi) dir. Histolojik görünüm, erken dönemde her zaman tipik olmayabilir, ayrıca tedavide uygulanan; kortikosteroid veya ultraviyole terapi ile de histopatolojik bulgular değişebilir (6, 41, 42)

Fototerapi gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunda rol alan T hücreleri ve Langerhans hücreleri üzerine olan baskılayıcı etkileri bilinmektedir. Bu nedenle immünsüpresif ve antiinflamatuvar etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (7,8). Fototerapinin kemoatraktanlara karşı lenfosit migrasyonunu ve lenfositlerden salınan IL-2 üretimini suprese ettiği gösterilmiştir. Aktive olmuş T hücreleri tarafından salınan proinflamatuvar sitokinlerin (interferon gama, TNF) üretiminde azalma tespit edilmiştir (43, 44). Okamoto ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada puva tedavisinin T-lenfositlerde migrasyonu suprese ettiği görülmüştür (45)

Fototerapi, erken evre MF hastaları için standart tedavi haline gelmiştir (9). PUVA ile evre IA-IIA hastalarda tam remisyon %80–90 oranında olduğu bildirilmiştir (10).

PUVA'nın MF'de tedavi edici etkisi çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. En geçerli hipotez, psoralenin UVA aralığındaki (320–400 nm) fotonları absorpsiyonu ile hücre DNA'sına fotokonjugasyonu sonucunda hücre mitozu, DNA sentezi ve hücre proliferasyonu baskılanır. PUVA uygulaması sonrası periferik kandaki mononükleer hücrelerde apoptoz oluşur, epidermiste ise epidermal antijen sunucu Langerhans hücrelerinin sayısı azalır. PUVA epidermisi ve papiller dermisi hedef alır. Tedavinin lenf nodlarına ve iç organlara doğrudan etkisi yoktur (46, 47). Dar bant UVB PUVA'nın aksine birlikte psoralen alımı gerekmez. Karsinojen etkisi daha azdır. Yama evreli hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir. (33). Dar bant UVB geniş bant UVB'ye göre daha etkilidir, ancak hastalarda remisyon süresi daha kısadır (35).

Çalışmamızda, evre IA-IIA MF hastalarına deri fototipine göre, Fitzpatrick dereceleme sistemi kullanılarak fototerapi uygulanmıştır. Tedavi öncesinde ve sonrasında oluşan klinik yanıt ve histopatolojik değişiklikler değerlendirilmiştir.

Tedavi sonrasında oluşan klinik yanıt farklı kriterlere göre değerlendirilebilmektedir. El-Mofty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta üzerindeki lezyonların %80'inden daha fazlasının iyileşmesi tam klinik yanıt, lezyonların %80-60'ında iyileşme görülmesi kısmi klinik yanıt, lezyonların %60-40'ında iyileşme görülmesi minör yanıt, lezyonların %40'ından daha azında iyileşme görülmesi negatif cevap olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada hastaların %70'i tam klinik yanıt verirken, %30'u kısmi klinik yanıt vermiştir (48). Gökdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lezyonların %90'ından fazlasının iyileşmesi tam klinik yanıt, lezyonların %50-90'ının iyileşmesi kısmi klinik yanıt, %50'sinden azının iyileşmesi negatif klinik yanıt olarak değerlendirilmiştir (49). Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lezyonların %90'ından fazlasında iyileşme görülmesi tam klinik yanıt, lezyonların %90'ından azında iyileşme görülmesi negatif klinik yanıt olarak değerlendirilmiştir (11, 50). Gökdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi gören toplam 23 MF hastasından 21 (%91.3) tanesinde tam klinik yanıt görülürken, 1 (%4.34) tanesinde kısmi klinik yanıt, 1 tanesinde (%4.34) negatif klinik yanıt görülmüştür (49). Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 MF hastasından 23'ünde (%71.85) tam klinik yanıt görülürken, 9'unda (%28.25) negatif klinik yanıt görülmüştür (50). Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 23 MF hastasından 13'ünde (%56.12) tam klinik yanıt görülürken, 10'unda (%43.48) negatif klinik yanıt görülmüştür (10). Bizim çalışmamızda klinik yanıt değerlendirilmesi Düşmez Apa ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi yapılmıştır. 22 MF hastasından 17'sinde (%77.27) tam klinik yanıt görülürken, 5'inde (%22.72) negatif klinik yanıt görülmüştür. Diğer çalışmalarda olduğu gibi 3 seans fototerapi sonrası olgularımızın kontrol muayanelerinde tam klinik yanıt oranının yüksek olduğu (%77) görülmüştür.

Fototerapi sonrasında histopatolojik yanıt, tam cevap, kısmi cevap ve negatif cevap olarak değerlendirilebilir. El-Mofty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

histopatolojik değerlendirme, çok iyi cevap, iyi cevap, yetersiz cevap ve fakir cevap olmak üzere 4 ayrı kategoride yapılmıştır. Sadece dermiste seyrek inflamatuvar infiltrat bulunması çok iyi histopatolojik cevap olarak tanımlanmıştır. Hafif epidermotropizm ve seyrek infiltratın bulunması, fakat atipik hücrelerin bulunmaması iyi histopatolojik yanıt olarak değerlendirilmiştir. Epidermotropizm, yoğun band tarzı infiltrat ve/veya atipik hücrelerin bulunması yetersiz histopatolojik yanıt olarak nitelendirilmiştir. Epidermotropizm, yoğun, derin dermal infiltrat ve atipik hücrelerin bulunması fakir histopatolojik yanıt olarak kabul edilmiştir. El-Mofty ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada fototerapi sonrasında hastaların %20'si tam histopatolojik yanıt gösterirken, %80'i kısmi histopatolojik yanıt vermiştir (48). Ghodsi ve arkadaşları histopatolojik yanıtı tam, kısmi ve negatif olarak sınıflandırmışlardır. Bu sınıflamanın hangi özelliklere göre yapıldığı belirtilmeyen çalışmada fototerapi gören toplam 16 MF hastasından 11'inde (%68.75) tam histopatolojik cevap görülürken, 5 (%31.25) hastada kısmi veya negatif histopatolojik cevap görülmüştür (51). Gökdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi gören toplam 23 MF hastasından 18'inde (%78.26) inflamatuvar histolojik olarak tam cevap, 3 (%13.04) hastada kısmi cevap, 2 (%8.69) hastada negatif cevap görülmüştür. Bu çalışmada tam cevapta epidermotropizm ve pautrier mikroabselerinin yokluğu, dermis ve epidermiste irregüler nükleus ve mitoz içeren atipik lenfositlerin yoğun infiltrasyonunun belirgin azalması görülmüştür. Kısmi cevapta epidermotropizmde belirgin azalma, dermiste ve epidermiste seyrek atipik lenfositler görülmüştür. Negatif cevapta ise histolojik bulgu hiç görülmemiştir (49). Biz alışmamızda, Gökdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki histopatolojik yanıt sınıflamasını kullandık. 22 MF hastasından 1'inde (%4.54) tam histolojik yanıt, 19'unda (%86.36) kısmi histopatolojik yanıt, 2'sinde (%9) negatif histopatolojik yanıt tesbit ettik. Bu yüksek kısmi histopatolojik yanıt oranımız (%86), 'hafif epidermotropizm ve seyrek infiltratın bulunması, fakat atipik hücrelerin bulunmaması'nı iyi histopatolojik yanıt olarak değerlendiren El-Mofty ve arkadaşlarının çalışmasında saptanan kısmi histopatolojik yanıt oranına (%80) yakındı. Bizim alışmamızda da fototerapi sonrasında hastaların çoğunda epidermotropizm kriterlerinden biri olan 'tek hücre varlığı' 21 hastada (%95.5)

görülmekteydi. Kısmi histopatolojik yanıtın yüksek çıkması, fototerapi sonrası görülen 'hafif derecede epidemotropizm' ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Parakeratoz, MF hastalarında ilk tanı anında sık görülen histopatolojik bulgulardan biridir (52). Naraghi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 MF hastasından 21'inde (%68) tanı anında parakeratoz görülmüştür (53). Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 MF hastasından tedavi öncesinde 8'inde (%25) parakeratoz görülürken, tedavi sonrasında 1'inde (%3.1) parakeratoz tespit edilmiştir. Parakeratozda görülen bu azalış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0.039$) (50). Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi gören toplam 23 MF hastasından tedavi öncesinde 5 (%21.73) hastada parakeratoz görülürken, tedavi sonrasında 2 (%8.69) hastada parakeratoz görülmüştür. Parakeratozda görülen bu azalış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0.006$) (11). Bizim çalışmamızda fototerapi gören 22 MF hastasından tedavi öncesi 14'ünde (%63.6) parakeratoz görülürken, tedavi sonrasında parakeratoz görülmemiştir ($p<0,001$). Bizim çalışmamızda da Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışma gibi parakeratozda istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmektedir.

Hiperkeratozis, MF hastalarında ilk tanı sırasında beklenen bulgular arasında değildir (54). MF hastalığının hiperkeratotik formları da bulunmaktadır (55). Bununla birlikte hiperkeratoz fototerapi sonrasında görülen histopatolojik değişiklikler arasında yer almaktadır. Samar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 36 hastada fototerapi öncesinde hiperkeratoz görülmezken, fototerapi sonrasında 6 hastada (%16.67) hiperkeratoz görülmüştür (56). Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 MF hastasından tedavi öncesinde 17'sinde (%53.1) hiperkeratoz görülürken, tedavi sonrasında 10'unda (%31.3) hiperkeratoz izlenmiştir. Hiperkeratozda görülen bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.141$) (50). Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise fototerapi gören toplam 23 MF hastasından tedavi öncesinde 6 hastada (%26.09) hiperkeratoz görülürken, tedavi sonrasında 9 hastada (%39.13) hiperkeratoz izlenmiştir. Hiperkeratozda görülen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (11). Bizim çalışmamızda fototerapi gören 22 MF hastasından tedavi öncesinde 7'sinde (%31,8) hiperkeratoz görülürken, tedavi

sonrasında 15 (%68,2) hiperkeratoz görülmüştür ($p=0,039$). Bizim çalışmamızda Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak tedavi sonrasında hiperkeratozda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmektedir.

Atrofik epidermis, MF hastalarında tanı sırasında görülen histopatolojik bulgular arasında yer almaktadır. Naraghi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarının 30 tanesinden 10'unda (%30) tanı sırasında epidermiste atrofi görülmüştür (53). Fototerapi sonrasında atrofik epidermis oluşumu artmaktadır. Samar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 42 hastanın hiçbirinde epidermiste atrofi görülmezken fototerapi sonrasında 42 hastadan 24'ünde (%57.14) atrofi gelişmiştir ($p>0.05$) (56). Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi gören 32 MF hastasından tedavi öncesinde 6'sında (%18.8) epidermiste atrofi mevcutken, tedavi sonrasında 8'inde (%25) atrofi tespit edilmiştir (50). Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise fototerapi gören toplam 23 MF hastasından tedavi öncesinde 16 hastada (%69.56) atrofik epidermis görülürken, tedavi sonrasında 17 hastada (%73.91) atrofik epidermis görülmüştür. (11) Zemheri ve Düşmez Apa'nın çalışmalarında atrofik epidermis oluşumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise fototerapi gören 22 MF hastasından tedavi öncesinde 5'inde (%22,7) atrofik epidermis görülürken, tedavi sonrasında 16'sında (%72.7) atrofik epidermis görülmüştür ($p=0,007$). Bizim çalışmamızda fototerapi sonrasında epidermiste atrofi oluşumunda artış istatistiksel olarak anlamlı histopatolojik değişiklikler arasında yer almaktadır.

MF tanısında, etrafında açık renkli halo bulunan intraepidermal lenfositler halo hücreler olarak değerlendirilmektedir (57). Naraghi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 MF hastasından 27'sinde tanı sırasında halo hücreler görülmüştür (53). Fototerapi sonrasında halo hücrelerinin azaldığı belirtilmektedir. Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 MF hastasından tedavi öncesinde 20'sinde (%62.5) halo hücre görülürken, tedavi sonrasında 7 hastada (%21.9) halo hücre görülmüştür. Halo hücrelerinde görülen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$) (50). Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

fototerapi gören toplam 23 MF hastasından tedavi öncesinde 23 (%100) hastada halo hücreler izlenirken, tedavi sonrasında 21 (%91.30) hastada halo hücreler izlenmiştir. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (11). Bizim çalışmamızda ise fototerapi gören 22 MF hastasından tedavi öncesinde 22'sinde (%100) halo hücreler görülürken, tedavi sonrasında 12'sinde (%54.5) halo hücreler görülmüştür ($p=0,002$). Bizim çalışmamızda da Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi halo hücrelerde belirgin azalma görülmektedir.

Pagetoid yayılım, memenin paget hastalığındaki gibi epidermis içine lenfositlerin lokalize olması olarak nitelendirilmektedir (11). MF hastalarında sık görülmektedir (58). Naraghi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 MF hastasından 6'sında (%20) tanı anında pagetoid yayılım görülmektedir (53). Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi gören toplam 23 MF hastasından tedavi öncesinde 19 (%82.6) hastada pagetoid yayılım görülürken, tedavi sonrasında 12 (%52.17) hastada pagetoid yayılım görülmüştür. Pagetoid yayılımda görülen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (11). Bizim çalışmamızda fototerapi gören 22 MF hastasından tedavi öncesinde 15'inde (%68,2) pagetoid yayılım görülürken, tedavi sonrasında 3'ünde (%13,6) pagetoid yayılım görülmüştür. Pagetoid yayılımda görülen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

MF tanısında atipik lenfoid hücrelerin oluşturduğu kümeler Pautrier mikroabseleri, olarak tanımlanmaktadır (11). Naraghi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı anında 30 MF hastasından 13'ünde (%44) pautrier mikroabseleri görülmüştür (53). Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 MF hastasından fototerapi öncesinde 19'unda (%59.4) pautrier mikroabseleri görülürken, tedavi sonrasında 4'ünde (%12.5) pautrier mikroabseleri görülmüştür. Bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$) (50). Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi gören toplam 23 MF hastasından tedavi öncesinde 13 (%56.52) hastada pautrier mikroabseleri görülürken, tedavi sonrasında 6 (%26.08) hastada pautrier mikroabseleri görülmüştür. Pautrier mikroabselerinde görülen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (11). Bizim çalışmamızda fototerapi gören 22 MF hastasından tedavi öncesinde 10'unda (%45,5) pautrier mikroabseleri görülürken,

tedavi sonrasında 3 (%13,6) pautrier mikroabseleri görülmüştür. ($p=0,016$). Bizim çalışmamızda Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi fototerapi sonrasında pautrier mikroabselerinde anlamlı azalma mevcuttur.

Likenoid inflamasyon, lenfositlerin epidermise paralel band tarzındaki infiltrasyonudur (11). MF hastalarında sık görülen histopatolojik özelliklerden biridir (57). Naraghi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 MF hastasından tanı anında 18 tanesinde (%60) likenoid inflamasyon görülmüştür (53). Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 MF hastasından tedavi öncesinde 32'sinde (%100) likenoid inflamasyon görülürken, tedavi sonrasında 7'sinde (%21.9) görülmüştür. Bu azalış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0.001$) (50). Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi gören toplam 23 MF hastasından tedavi öncesinde 12 (%52.17) hastada likenoid inflamasyon görülürken, tedavi sonrasında 7 (%30.43) hastada likenoid inflamasyon görülmüştür. Likenoid inflamasyonda görülen bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (11). Bizim çalışmamızda fototerapi gören 22 MF hastasından tedavi öncesinde 15'inde (%68,2) likenoid inflamasyon görülürken, tedavi sonrasında 3 hastada (%13,6) likenoid inflamasyon görülmüştür. ($p<0,001$) Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde likenoid infiltrasyonda istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür.

Dermal fibrozis kollojen miktarındaki ve fibroblastların sayısındaki artış olarak değerlendirilmektedir (11). Naraghi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 MF hastasından ilk tanı sırasında 24'ünde (%88) dermal fibrozis görülmüştür (53). Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 MF hastasında dermal fibrozis fototerapi öncesine göre fototerapi sonrasında farklılık göstermemiştir (50). Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi gören toplam 23 MF hastasından tedavi öncesinde 15 (%65.21) hastada dermal fibrozis görülmezken, tedavi sonrasında 10 (%43.47) hastada dermal fibrozis görülmemiştir. 23 MF hastasından tedavi öncesinde 2. derece dermal fibrozis görülmezken, tedavi sonrasında 10 (%43.47) hastada 2. derece dermal fibrozis görülmüştür (11). Bizim çalışmamızda fototerapi gören 22 MF hastasından tedavi öncesinde 13'ünde (%59.1) dermal fibrozis görülmezken, tedavi sonrasında 1'inde (%4.5) dermal fibrozis görülmemiştir

($p < 0,001$). 22 MF hastasında tedavi öncesinde 2. derece dermal fibrozis görülmezken, tedavi sonrasında 12'sinde (%54.5) 2. derece dermal fibrozis görülmüştür. ($p < 0,001$) Bizim çalışmamızda Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki gibi dermal fibrozis yokluğu tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma görülürken, 2. derece dermal fibrozis gelişiminde tedavi öncesine göre anlamlı bir artış görülmüştür.

Diğer histopatolojik bulgulardan epidermotropizm bulgularından olan epitel içinde bulunan tek hücreler ile lineer düzenlenme istatistiksel olarak anlamlı azalış göstermemişlerdir ($p > 0.05$). Normal stratum korneum varlığı ve plazma içeren spongiotik mikroveziküllerin yokluğu açısından tedavi öncesi ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Normal epidermis ve hiperplastik epidermis varlığı açısından tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$). Dilate damarlar, süperfisiyel perivasküler inflamasyon, ekstrasvaze eritrositler, plazma hücreleri, eozinofiller ve melanofajlar da tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı farklılık göstermemişlerdir ($p > 0.05$).

Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak tedavi öncesine göre tedavi sonrasında dermal inflamasyon yokluğu ve epidermal hiperplazi anlamlı derece artış göstermiştir (11).

Klinik yanıt varlığı ile histopatolojik parametrelerle karşılaştırdığımızda, pautrier mikroabse varlığı, normal stratum korneum varlığı ve hiperkeratoziste istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler görülmüştür.

Pautrier mikroabseleri, Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi gören MF hastalarından tedavi sonrasında klinik yanıt alınamayan 9 hastanın 3'ünde (%33.3) pautrier mikroabsesi görülürken, klinik yanıt alınan 23 hastanın 1'inde pautrier mikroabsesi görülmüştür. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.057$) (50). Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi gören MF hastalarından tedavi sonrasında klinik yanıt alınamayan 10

hastadan 4'ünde (%40) görülürken, klinik yanıt alınan 13 hastadan 2'sinde (%15) pautrier mikroabseleri görülmüştür. Bu değerlere göre pautrier mikroabselerinin klinik yanıt alınanlarda daha az görülmesi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (11). Bizim çalışmamızda fototerapi gören MF hastalarından tedavi sonrasında klinik yanıt alınamayan 5 hastadan 3'ünde (%60) pautrier mikroabseleri görülürken, klinik yanıt alınan 17 hastada tedavi sonrasında pautrier mikroabseleri görülmemiştir (p=0.006). Bizim çalışmamızda klinik yanıt alınan ve alınamayan hastalar arasında pautrier mikroabselerinin varlığı açısından anlamlı fark bulunmuştur.

Fototerapi sonrası normal stratum korneum görülmesi Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik yanıt alınan 23 hastanın 19'unda (%82.6) görülürken, klinik yanıt alınamayan 9 hastanın 2'sinde (%22.2) görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p=0.001) (50). Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi gören MF hastalarından tedavi sonrasında klinik yanıt alınamayan 10 adet hastadan 7 (%70) tanesinde normal stratum korneum görülürken, klinik yanıt alınan 13 hastadan 5'inde (%39) normal stratum korneum görülmüştür. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (11). Bizim çalışmamızda ise fototerapi gören MF hastalarından tedavi sonrasında klinik yanıt alınamayan 5 hastadan 4'ünde (%80) normal stratum korneum görülürken, klinik yanıt alınan 17 hastadan 3'ünde (%17.6) normal stratum korneum görülmüştür (p=0.021). Bizim çalışmamızda klinik yanıt alınan ve alınamayan hastalar arasında normal stratum korneum varlığı açısından anlamlı fark bulunmuştur.

Hiperkeratozis Zemheri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik yanıt alınamayan 9 hastadan 6'sında (%66.7) görülürken, klinik yanıt alınan 23 hastadan 4'ünde (%17.4) tespit edilmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p=0.007) (50). Hiperkeratozis Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi gören MF hastalarından tedavi sonrasında klinik yanıt alınamayan 10 hastadan 2'sinde (%20) görülürken, klinik yanıt alınan 13 hastadan 7'sinde (%53.4) hiperkeratozis görülmüştür (11). Bizim çalışmamızda fototerapi gören MF hastalarından tedavi sonrasında klinik yanıt alınamayan 5 hastadan 1'inde (%20) hiperkeratozis görülürken, klinik yanıt alınan 17 hastadan 14'ünde (%82.3)

hiperkeratozis görülmüştür ($p=0.021$). Bizim çalışmamızda klinik yanıt alınan ve alınamayan hastalar arasında hiperkeratozis varlığı açısından daha anlamlı fark bulunmuştur.

Diğer histopatolojik bulgulardan epidermotropizm gösteren tek hücreler, lineer hücreler, pajetoid yayılım bulguları klinik yanıt alanlarla alınmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Parakeratozis, spongiotik mikrovezikül yokluğu, epidermiste atrofi, epidermiste hiperplazi, süperfisiyel perivasküler inflamasyon, likenoid inflamasyon, dilate damarlar, dermal fibrozis, ekstravaze eritrositler, plazma hücreleri, eozinofiller, melanofajlar açısından da klinik yanıt alanlarla alınmayanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Düşmez Apa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, klinik cevap alınan hastalarda lineer düzenlenmiş hücrelerde belirgin derecede azalma görülmüştür (11). Ancak bizim çalışmamızda 22 MF hastasından tedavi öncesinde 4'ünde (%18.2) lineer düzenlenmiş hücre görülürken, tedavi sonrasında 1'inde (%4.5) görülmüştür ($p=0.250$). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

9. SONUÇ

Yaptığımız çalışmada 2010-2012 yılları arasında 22 adet MF hastasında 36 seans fototerapi öncesinde ve fototerapi sonrasında alınan biyopsilerde histopatolojik yanıt, klinik yanıt ve histopatolojik değişiklikleri değerlendirdik.

- Tam klinik yanıt hastalarda %77.27 (17 hasta) oranında izlenirken, %22.72 (5 hasta) oranında negatif klinik yanıt izlenmiştir.
- Tam histolojik yanıt hastalarda %4.54 oranında (1 hasta) görülürken, kısmi histolojik yanıt %86.36 (19 hasta) oranında, negatif histolojik yanıt ise %9 (2 hasta) oranında görülmüştür.

- Fototerapi sonrasında parakeratoz, hiperkeratoz, atrofik epidermis, halo hücreler, pagetoid yayılım, pautrier mikroabseleri, likenoid inflamasyon, dermal fibrozis açısından tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
- Parakeratoz hastalarda tedavi öncesi %63.6 (14 hasta) oranında mevcutken, tedavi sonrasında %0 (0 hasta) oranında mevcuttur. Tedavi sonrasında parakeratozda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.
- Hiperkeratoz tedavi öncesinde hastalarda %31.8 (7 hasta) oranında görülürken, tedavi sonrasında %68,2 (15 hasta) oranında hiperkeratoz görülmüştür. Tedavi sonrasında hiperkeratozda tedavi öncesine göre anlamlı bir artış izlenmiştir.
- Atrofik epidermis hastalardan tedavi öncesinde %22,7 (5 hasta) oranında tespit edilirken, tedavi sonrasında %72.7 (16 hasta) oranında atrofik epidermis tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında atrofik epidermiste tedavi öncesine göre anlamlı bir artış görülmüştür.
- Halo hücreler hastalarda tedavi öncesinde %100 (22 hasta) oranında izlenirken, tedavi sonrasında %54.5 (12 hasta) oranında halo hücreler izlenmiştir. Tedavi sonrasında halo hücreler tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma görülmüştür.
- Pagetoid yayılım hastalarda tedavi öncesinde %68,2 (15 hasta) oranında mevcutken, tedavi sonrasında %13,6 (3 hasta) oranında pagetoid yayılım mevcuttur. Tedavi sonrasında pagetoid yayılımda tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.
- Pautrier mikroabseleri hastalarda tedavi öncesinde %45,5 (10 hasta) oranında izlenirken, tedavi sonrasında %13,6 (3 hasta) oranında pautrier mikroabseleri

izlenmiştir. Tedavi sonrasında pautrier mikroabselerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma görülmüştür.

- Likenoid inflamasyon hastalardan tedavi öncesinde %68,2 (15 hasta) mevcutken, tedavi sonrasında %13,6 (3 hasta) oranında likenoid inflamasyon mevcuttur. Tedavi sonrasında likenoid inflamasyonda tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.
- Dermal fibrozis hastalardan tedavi öncesinde %59.1 (13 hasta) görülmezken, tedavi sonrasında %4.5 (1 hasta) dermal fibrozis görülmemiştir. Tedavi sonrasında dermal fibrozis yokluğu tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma mevcuttur. 2. derece dermal fibrozis hastalardan tedavi öncesinde %0 (0 hasta) oranında tespit edilirken, tedavi sonrasında %54.5 (12 hasta) 2. derece dermal fibrozis tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında 2. derece dermal fibroziste tedavi öncesine göre anlamlı bir artış görülmüştür.
- Tedavi sonrasında klinik yanıt alanlarla almayanlar arasında epidermotropizm gösteren tek hücreler, lineer hücreler, pajetoid yayılım bulguları klinik yanıt alanlarla almayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Parakeratozis, spongiotik mikrovezikül yokluğu, epidermiste atrofi, epidermiste hiperplazi, süperfisiyel perivasküler inflamasyon, likenoid inflamasyon, dilate damarlar, dermal fibrozis, ekstravaze eritrositler, plazma hücreleri, eozinofiller, melanofajlar açısından da klinik yanıt alanlarla almayanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.
- Tedavi sonrasında klinik yanıt alanlarla almayanlar arasında pautrier mikroabseleri, normal stratum korneum ve hiperkeratozis açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
- Pautrier mikroabseleri tedavi sonrasında klinik yanıt alınamayan 5 hastadan 3'ünde (%60) görülürken, klinik yanıt alınan 17 hastada pautrier mikroabseleri

görülmemiştir. Klinik yanıt alınan ve alınamayan hastalar arasında pautrier mikroabselerinin varlığı açısından anlamlı fark bulunmuştur.

- Normal stratum korneum tedavi sonrasında klinik yanıt alınamayan 5 hastadan 4'ünde (%80) görülürken, klinik yanıt alınan 17 hastadan 3'ünde (%17.6) normal stratum korneum görülmüştür. Klinik yanıt alınan ve alınamayan hastalar arasında normal stratum korneum varlığı açısından anlamlı fark bulunmuştur.
- Hiperkeratozis tedavi sonrasında klinik yanıt alınamayan 5 hastadan 1'inde (%20) görülürken, klinik yanıt alınan 17 hastadan 14'ünde (%82.3) hiperkeratozis görülmüştür. Klinik yanıt alınan ve alınamayan hastalar arasında hiperkeratozis varlığı açısından anlamlı fark bulunmuştur.

ÖZET

Mikozis fungoides, lenfositlerin papiller dermiste değişik yoğunlukta infiltrasyonu ve bu hücrelerin epidermise ilerlemesi (epidermotropizm) ile karakterizedir. Klasik MF lezyonunda lenfositlerin süperfisiyel dermiste band tarzı infiltrasyonu, atipik lenfositlerin epidermise ilerlemesi, atipik hücrelerin intraepidermal kümelenmesi (Pautrier mikroabsesi) görülür. Fototerapi, erken evre MF hastaları için standart tedavi haline gelmiştir. Bazı çalışmalarda, mikozis fungoides hastalarında fototerapi sonrasında histopatolojik değişiklikler görüldüğü belirtilmiştir.

Bu çalışmada biz, 36 seans fototerapi gören 22 MF hastasının fototerapi öncesinde ve sonrasında alınan biyopsilerindeki histopatolojik değişiklikleri ve klinik yanıtlarını değerlendirdik.

Histopatolojik değişikliklerden halo hücrelerde azalma, lenfositlerin pagetoid yayılımında azalma, pautrier mikroabselerinde azalma, parakeratoziste azalma, hiperkeratoziste artış, atrofik epidermiste artış, 2. derece dermal fibrozis bulgularında artış, fototerapi öncesine göre fototerapi sonrasında görülen histopatolojik olarak istatistiksel anlamlı bulgulardandır.

Ayrıca klinik yanıt alınan hastalarda pautrier mikroabselerinde azalma, normal stratum korneumda azalma, hiperkeratoziste artış istatistiksel olarak anlamlıdır.

Anahtar kelimeler: Mikozis Fungoides, Fototerapi, Histopatoloji, Deri, Lenfoma

KAYNAK

- 1- Bloom W, Fawcett W. (1996) A Textbook of Histology 12th ed., Chapman & Hall, New York, p 525-553.
- 2- Gardner P, Hiatt J. (1997) Color Textbook of Histology, W.B. Saunders Company, p 269-283.
- 3- Murphy GF. (1997) Histology of the Skin. In: Elder D. Lever's Histopathology of the Skin. 8th ed., Lippincott-Raven, New York, p 5-50.
- 4- Murphy GF, Mihm MC. (1999) The Skin. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Pathologic Basis of Disease*. 6th ed., W.B. Saunders Company, United States of America, p 1170-1214.
- 5- Rosai H. (2004) Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th ed., Mosby, China, p 94-96.
- 6- Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, (1997) EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: A proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*, 90(1), p 354-371.
- 7- Lauharanta J. (1997) Photochemotherapy. *Clinical Dermatology*, 15, p 769-780
- 8- Danno K. (1999) PUVA therapy: current concerns in Japan. *Journal of Dermatological Science*, 19(2), p 89-105
- 9- Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. (2008) Dermatoloji, 3. baskı, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, s 1964-1972.
- 10- Morison W.L. (2005) Phototherapy And Photochemotherapy Of Skin Disease, Taylor Francis Group, Boca Raton, p 185-194.

- 11- Düşmez Apa D, Serinsoz Pfeiffer E, Baz K, Kanik EA, İnandioğlu P. (2010), Histopathological Changes Seen in Mycosis Fungoides Patients After Phototherapy. *The American Journal of Dermatopathology*, 32(3), p 276-280.
- 12- Schmitt D. (1999) Immune functions of the human skin. Models of in vitro studies using Langerhans cells. *Cell Biology and Toxicology*,15(1), p 41-45.
- 13- Ross M, Reith EJ, Romrell LJ. (1989) Histology, A Text and Atlas, 2nd ed., Williams & Wilkins, Baltimore, p 347-376.
- 14- Salmon JK, Armstrong CA, Ansel JC. (1994) The skin as an immune organ. *Western Journal of Medicine*, 160(2), p 146-152
- 15- Wolff K, Stingl G. (1983) The Langerhans cell. *Journal of Investigative Dermatology*, 80, p 17-21.
- 16- Bos JD, Kapsenberg ML. (1986) The skin immune system (SIS): its cellular constituents and their interactions. *Immunology Today*, 7, p 235-240.
- 17- Meunier L, Gonzalez-Ramos A, Cooper KD. (1993) Heterogeneous populations of class II MHC+ cells in human dermal cell suspensions. Identification of a small subset responsible for potent dermal antigen-presenting cell activity with features analogous to Langerhans cells. *Journal Immunology*, 151(8), p 4067-4080.
- 18- Debenedictis C, Joubeh S, Zhang G, Barria M, Ghohestani RF. (2001) Immune functions of the skin. *Clinical Dermatology*, 19(5), p 573-585.
- 19- Lappin MB, Kimber I, Norval M. (1996) The role of dendritic cells in cutaneous immunity. *Archives of Dermatology*, 288(3), p 109-21.
- 20- Williams IR, Kupper TS. (1996) Immunity at the surface: Homeostatic mechanisms of the skin immune system. *Life Sciences*, 58(18), p 1485-1507.

- 21- Dahl M.V. (1996) *Clinical Immunodermatology*, 3th ed., Mosby, Missouri, p 121- 131.
- 22- Spellberg B. (2000) The cutaneous citadel: a holistic view of skin and immunity. *Life Sciences*, 67(5), p 477-502.
- 23- Elder DE. (2010) *Lever's Histopathology of the Skin* 10th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania, p.936-945
- 24- Foss FM, Demierre MF (2003) *Cutaneous Lymphomas*, Elsevier, Philadelphia, p.1279-1483
- 25- Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. (1998) Topical corticosteroids for mycosis fungoides. *Archives of Dermatology*, 134, p 949-954.
- 26- Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJ. (1994) Classification of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Histopathology*, 24(5), 405-415.
- 27- Panda S. (2007) Mycosis fungoides: Current trends in diagnosis and management. *Indian Journal of Dermatology*, 52, p 5-20.
- 28- Parker S, Bradley B. (2006) Treatment of Cutaneous T cell Lymphoma/Mycosis Fungoides *Dermatology Nursing*. p 566-575.
- 29- Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, Ni X, Kim HW, Duvic M. (2004) Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: An open-label pilot study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 50, 600-607.
- 30- Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. (2005) Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52, p 275-280.
- 31- Morison W.L. (2005) *Phototherapy And Photochemotherapy Of Skin Disease*, Taylor Francis Group, Boca Raton. p 185-194.

- 32- Fitzpatrick T.B. (1988) The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI, *Archives of Dermatology*, 124(6), p 869-871
- 33- Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L. (2006) EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *European Journal of Cancer*, 42(8), p 1014-1030
- 34- Onsun N. (2008) Mikoziis Fungoides. *Türk Dermatoloji Dergisi*, 2, s 14-20
- 35- Alper S. (2004) Mikoziis fungoides tedavisinde algoritmik yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi*, 14, s 86-91.
- 36- Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottleib SL, Wolfe JT, DeNardo BJ, Macey WH. (2002) Treatment of cutaneous Tcell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: A 14-year experience at a single institution. *Archives of Dermatology*, 138(8), p 1054-1060.
- 37- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, Zackheim H, Duvic M, Estrach T, Lamberg S, Wood G, Dummer R, Ranki A, Burg G, Heald P, Pittelkow M, Bernengo MG, Sterry W, Laroche L, Trautinger F, Whittaker S. (2007) Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), *Blood*, 110(6), p 1713-1722
- 38- Foss FM, Demierre MF. (2003) Cutaneous Lymphomas, Elsevier, Philadelphia, p.1279-1483
- 39- Mahrle G, Thiele B. (1987) Retinoids in cutaneous T cell lymphomas. *Dermatologica*, 175, p 145-50

- 40- Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. (2003) Long term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: Clinical prognostic factors and risk for disease progression, *Archives of Dermatology*, 139(7), p 857-66
- 41- Howard MS, Smoller BR. (2000) Mycosis Fungoides: classic disease and variant presentation. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 19(2), p 91–99
- 42- Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS, Hsieh Y, Variakojis D. (2001) Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *Journal of Cutaneous Pathology*, 28 (4), p 174-183
- 43- Hönigsmann H, Szeimies RM, Knobler R, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolff K. (1999) Photochemotherapy and photodynamic therapy. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB). Fifth Edition, Mc-Graw Hill, Newyork, p 2880-2890.
- 44- Krutman J. (1998) Therapeutic photoimmunology: photoimmunological mechanism in photo(chemo)therapy. *Journal of photochemistry and photobiology B*, 44, p 159-164.
- 45- Okamoto H, Takigawa M, Horio T. (1987) Alteration of lymphocyte functions by 8-methoxypsoralen and long-wave ultraviolet radiation. I. suppressive effects of PUVA on T-lymphocyte migration in vitro. *Journal of Investigative Dermatology*, 89(1), p 24-26.
- 46- Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Kirby KA, Roenigk HH, Prinz BM, Guitart J. (2005) Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous Tcell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy, *Archives of Dermatology*, 141(3), 305-311

- 47- Yoo EK, Rook AH, Elenitsas R, Gasparro FP, Vowels BR. (1996) Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma: Relevance to mechanism of therapeutic action, *Journal of Investigative Dermatology*, 107(2), p 235-242
- 48- El-Mofty M, El-Darouty M, Salonas M, Bosseila M, Sobeih S, Leheta T, Nada H, Tawdy A, Amin I, El-Enany G. (2005) Narrow band UVB (311 nm), psoralen UVB (311 nm) and PUVA therapy in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a right-left comparative study, *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 21(6), p 281-286
- 49- Gökdemir G, Barutcuoglu B, Sakız D, Köşlü A. (2006) Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 20(7) p 804–809
- 50- Zemheri E, Ozkanli S, Zindanci I, Senol S, Akbulak O, Turfanda E, Toprak M, Kosemetin D, Aydin A. (2012) Evaluation of histopathological changes in control biopsies which taken 48 Sessions after NBUVB phototherapy for early-stage Mycosis Fungoides. *Scientific World Journal* [Electronic Journal], <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/426732/>
- 51- Ghodsi SZ, Hallaji Z, Balighi K, Safar F, Chams-Davatchi C. (2005) Narrow-band UVB in the treatment of early stage mycosis fungoides: Report of 16 patients. *Clinical and Experimental Dermatology*, 30(4), p 376–378
- 52- Michael S. Howard, Bruce R. Smoller. (2000) Mycosis Fungoides: classic disease and variant presentation, *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 19(2), p 91–99
- 53- Naraghi ZS, Seirafi H, Valikhani M, Farnaghi F, Kavusi S, Dowlati Y. (2003) Assessment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *International Journal of Dermatology*, 42(1), p 45–52,

- 54- Tomsick RS. (1982) Hyperkeratosis in mycosis fungoides. *Cutis*, 29(6), p 621-623
- 55- Kazakov DV, Burg G, Kempf W. (2004) Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 18(4), p 397–415
- 56- Samar A. M. Salem, Nehal Zu-el Fakkar, Mama Abdallalz, Maha Abdel Wahab. (2010) Long-term effects of PUVA versus NB-UVB on the skin: A comparative histopathological study. *Journal Egypt Women Dermatologic Society* 3(1), p 38-45
- 57- Pier Luigi Zinzani, Andres J.M. Ferreri, Lorenzo Cerroni. (2008) Mycosis fungoides. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 65, p 172–182
- 58- Nicola Pimpinelli, Elise A. Olsen, Marco Santucci, Eric Vonderheid, Andreas C. Haeffner, Seth Stevens, Guenter Burg, Lorenzo Cerroni, Brigitte Dreno, Earl Glusac, Joan Guitart, Peter W. Heald, Werner Kempf, Robert Knobler, Stuart Lessin, Christian Sander, Bruce S. Smoller, Gladys Telang, Sean Whittaker, Keiji Iwatsuki, Erik Obitz, Masahiro Takigawa, Maria L. Turner and Gary S. Wood. (2005) Defining early mycosis fungoides, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(6), p 1053-1063, 2005